

FELICIA DANCIU

MIHAI KORY

GEORGETA LUPUȚIU

# Structură chimică- Biodisponibilitate

BIBLIOTECA FARMACISTULUI



**Dacia**



**În SERIA „BIBLIOTECA FARMACISTULUI” AU APĂRUT:**

**Structură chimică — Activitate biologică** de I. Simiți; I. Schwartz

**Introducere în biofarmacie** de S. E. Leucuța

**Metabolismul medicamentelor** de Dan Bedeleanu; Mihai Kory

**Receptorii farmacologici** de S. Pop; B. Cupareneș; Tereza Bârzu;

M. Kory; L. Safta

**Implicații biomedicale ale combinațiilor complexe** de Liviu Roman;

Octavian Bârzu

**Farmacocinetica** de Sorin E. Leucuța; Radu D. Pop

**VA MAI APARE:**

**Elemente de farmacie clinică** de I. Simiți ș.a.

**FELICIA DANCIU**  
**MIHAI KORY      GEORGETA LUPUȚIU**

**STRUCTURĂ CHIMICĂ**  
**BIODISPONIBILITATE**

**EDITURA DACIA**  
**CLUJ-NAPOCA**  
**1983**

# CUPRINS

<b>INTRODUCERE</b> . . . . .	9
<b>1. BIODISPONIBILITATE:</b> . . . . .	11
Bibliografie . . . . .	13
<b>2. PRINCIPII GENERALE DE OPTIMIZARE A PROPRIETĂȚILOR BIOFARMACEUTICE ALE SUBSTANȚELOR MEDICAMENTOASE</b>	16
<b>2.1. Tipuri de substanțe medicamentoase cu proprietăți biofarmaceutice optimizate</b> . . . . .	18
2.1.1. Derivați bioireversibili (Analogi) . . . . .	18
2.1.2. Derivați bioireversibili ( <i>Prodrug</i> -uri) . . . . .	20
2.1.2.1. Derivați bioireversibili prin scindare . . . . .	22
2.1.2.1.1. Enzimele implicate în scindarea <i>prodrug</i> -urilor . . . . .	25
2.1.2.1.2. Cinetica reacțiilor de scindare enzimatică a <i>prodrug</i> -urilor și implicațiile efectelor de substituent . . . . .	29
2.1.2.2. Derivați bioireversibili prin ciclizare . . . . .	34
2.1.2.3. Derivați bioireversibili prin deschiderea ciclurilor . . . . .	35
2.1.2.4. Derivați bioireversibili prin dehidrogenare corespunzători sistemului azot tetracoordinat ⇌ azot tricoordinat . . . . .	35
2.1.3. Derivați hibrizi ( <i>Prodrug</i> -analogi) . . . . .	35
Bibliografie . . . . .	36
<b>3. BARIERE ALE DISPONIBILITĂȚII SUBSTANȚEI MEDICAMENTOASE ÎN BIOFAZĂ</b> . . . . .	38
<b>3.1. Bariere biologice.</b> . . . .	39
3.1.1. Membranele celulare . . . . .	40
3.1.2. Capilarele sanguine . . . . .	41
3.1.3. Bariera gastrointestinală . . . . .	42
3.1.4. Efectul primului pasaj . . . . .	43
3.1.5. Barierele hematotissulare . . . . .	46
3.1.5.1. Bariera hematoencefalică . . . . .	46
3.1.5.2. Bariera placentară . . . . .	48
Bibliografie . . . . .	48
<b>4. MODULAREA STRUCTURII CHIMICE PENTRU DEPĂȘIREA BARIERELOR PSIHOLOGICE</b> . . . . .	50
<b>4.1. Optimizarea gustului</b> . . . . .	50
4.1.1. Relația structură-gust . . . . .	50
4.1.2. Reducerea gustului amar . . . . .	62
4.1.2.1. Derivați bioireversibili . . . . .	62
4.1.2.2. Săruri greu solubile și rezinați . . . . .	66
<b>4.2. Relația între structura chimică a substanțelor medicamentoase și iritabilitate</b> . . . . .	68
4.2.1. Reducerea ulcerogenității . . . . .	68
4.2.1.1. Săruri . . . . .	70
4.2.1.2. Derivați bioireversibili prin hidroliză : ester, amide, acizi hidroxicici baze C – Mannich . . . . .	70



4.2.1.3. Derivați bioreversibili prin ciclizare . . . . .	77
4.2.2. Reducerea iritabilității la administrarea parenterală . . . . .	78
Bibliografie . . . . .	81
5. MODULAREA PROPRIETĂȚILOR FIZICO-CHIMICE A SUBSTANȚELOR MEDICAMENTOASE PENTRU DEPĂȘIREA BARIERELOR FARMACEUTICE . . . . .	84
5.1. Modificarea stării de agregare. . . . .	84
5.2. Înlăturarea higroscopicității . . . . .	85
5.3. Optimizarea solubilității în apă a substanțelor medicamentoase destinate uzului parenteral sau formulării ca soluție apoasă pentru uz extern . . . . .	86
5.3.1. Importanța polimorfismului . . . . .	87
5.3.2. Transformarea substanțelor medicamentoase de tip acid sau bază în săruri hidrosolubile . . . . .	89
5.3.3. Obținerea de combinații moleculare și complecși . . . . .	91
5.3.4. Analogi . . . . .	92
5.3.4.1. Analogi obținuți prin introducerea grupărilor polare: hidroxil, hidroxialchil, polihidroxialchil . . . . .	92
5.3.4.2. Analogi obținuți prin introducerea de grupări hidrofile acide sau baze derivatizabile . . . . .	93
5.3.5. Derivați bioreversibili ( <i>prodrug</i> -uri) . . . . .	95
5.3.5.1. Derivați bioreversibili prin hidroliză . . . . .	95
5.3.5.1.1. Esteri . . . . .	95
5.3.5.1.2. Derivați metilensulfonici . . . . .	99
5.3.5.1.3. Baze Mannich . . . . .	100
5.3.5.1.4. Baze cuaternare „labile” . . . . .	101
5.3.5.2. Derivați bioreversibili prin ciclizare . . . . .	102
Bibliografie . . . . .	104
6. OPTIMIZAREA BIODISPONIBILITĂȚII SISTEMICE . . . . .	107
6.1. Absorbția . . . . .	107
6.1.1. Dizolvarea. . . . .	108
6.1.1.1. Reducerea mărimii particulelor . . . . .	109
6.1.1.2. Importanța formelor polimorfe optime . . . . .	110
6.1.1.3. Reducerea energiei de cristal pe calea derivatizării . . . . .	112
6.1.1.4. Contribuția solvatații . . . . .	112
6.1.1.5. Creșterea caracterului polar . . . . .	113
6.1.1.6. Importanța constantei de disociere pentru solubilitatea electroliților slabi . . . . .	117
6.1.1.7. Contribuția sărurilor alcaline ale acizilor slabi și a sărurilor bazelor slabe cu acizi tari . . . . .	121
6.1.2. Transportul prin membrane . . . . .	122
6.1.2.1. Optimizarea coeficientului de partiție . . . . .	125
6.1.2.1.1. Contribuția substituenților la hidrofobicitatea moleculei . . . . .	126
6.1.2.1.2. Corelarea coeficientului de partiție cu solubilitatea . . . . .	128
6.1.2.1.3. Corelarea coeficientului de partiție cu constanta de disociere și pH . . . . .	130
6.1.2.2. Optimizarea absorbției prin sinteza analogilor . . . . .	132
6.1.2.2.1. Introducerea de grupări hidrofobe . . . . .	132
6.1.2.2.2. Îndepărtarea grupărilor hidrofile și/sau înlocuirea acestora cu grupări hidrofobe . . . . .	134
6.1.2.3. Optimizarea absorbției prin sinteza derivaților bioreversibili . . . . .	141
6.1.2.3.1. Derivați bioreversibili prin hidroliză . . . . .	142
6.1.2.3.1.1. Esteri . . . . .	142
6.1.2.3.1.2. Eteri . . . . .	152
6.1.2.3.1.3. Amide . . . . .	152
6.1.2.3.1.4. Baze N-Mannich . . . . .	155



6.1.2.3.2. Derivați bioreversibili prin ciclizare . . . . .	155
6.2. Stabilitatea față de suc gastric și efectele primului pasaj . . . . .	159
6.2.1. Stabilitatea față de suc gastric . . . . .	160
6.2.2. Efectele primului pasaj . . . . .	166
Bibliografie . . . . .	170
7. OPTIMIZAREA SELECTIVITĂȚII FAȚĂ DE COMPARTIMENTUL ȚINTA . . . . .	177
7.1. Dirijarea spre sistemul nervos central și periferic . . . . .	178
7.2. Dirijarea spre țesutul tumoral . . . . .	184
7.2.1. Optimizarea distribuției selective pe baza particularităților biochimice specifice țesutului tumoral . . . . .	185
7.2.2. Optimizarea distribuției în țesutul tumoral prin utilizarea unor molecule de transport selectiv . . . . .	190
7.3. Optimizarea selectivității substanțelor antivirale . . . . .	192
7.4. Dirijarea spre anumite căi de eliminare . . . . .	193
7.5. Concentrarea substanțelor medicamentoase la nivel intestinal . . . . .	195
7.6. Localizarea pe piele, mucoase și pe placa dentară . . . . .	197
Bibliografie . . . . .	199
8. PRELUNGIREA DURATEI DE ACȚIUNE A SUBSTANȚELOR MEDICAMENTOASE . . . . .	202
8.1. Analogi . . . . .	202
8.1.1. Optimizarea lipofilicității . . . . .	202
8.1.1.1. Legarea de proteinele plasmatică . . . . .	203
8.1.2. Stabilizarea față de bioinactivare . . . . .	210
8.1.2.1. Protejarea grupărilor vulnerabile . . . . .	211
8.1.2.2. Eliminarea și/sau înlocuirea grupărilor vulnerabile . . . . .	214
8.2. Derivați bioreversibili ( <i>Prodrug</i> -uri) . . . . .	216
8.2.1. Esteri . . . . .	220
8.2.2. Eteri . . . . .	225
8.2.3. Acetali ciclici . . . . .	227
8.2.4. Amide, azometine . . . . .	229
8.2.5. Compuși bioactivi pe suport polimer . . . . .	231
8.3. Săruri greu solubile și rezinați . . . . .	233
Bibliografie . . . . .	237



Biodisponibilitatea medicamentului, respectiv „viteza și gradul cu care principiul activ este absorbit dintr-un medicament și devine disponibil la locul de acțiune” determină în mare măsură debutul, intensitatea și durata efectului biologic. Pentru acest motiv optimizarea biodisponibilității medicamentului se situează în centrul preocupărilor actuale pentru îmbunătățirea eficienței terapeutice a substanțelor medicamentoase cunoscute. Noua orientare este justificată întrucât cercetările axate pe realizarea de compuși noi, cu efecte superioare, necesită un timp îndelungat și deci, cheltuieli foarte mari, datorită numeroaselor testări care se impun pentru caracterizarea unui compus nou bioactiv.

Biodisponibilitatea medicamentului se poate optimiza pe trei căi: adaptarea formulării și a formei medicamentului administrat; modularea proprietăților bio-fizico-chimice ale principiului activ; ajustarea mediului din compartimentele organismului.

Până în prezent s-a acordat o atenție deosebită formulării medicamentului și formei sale farmaceutice ceea ce a conturat în ultimul deceniu o nouă disciplină: Biofarmacia.

Formularea medicamentului și forma sa influențează biodisponibilitatea în faza inițială, preabsorbțivă, prin condiționarea vitezei și gradului de cedare a principiului activ la locul de administrare.

Absorbția intrinsecă a principiului activ, considerată ca un parametru definitoriu al biodisponibilității, este însă puternic dependentă de proprietățile bio-fizico-chimice ale acestuia. În consecință, modularea proprietăților fizico-chimice și biochimice ale principiului activ reprezintă, alături de adaptarea formulării și a formei medicamentului, o modalitate de aceeași importanță iar asocierea lor conduce adeseori la rezultate superioare.

Lucrarea de față se axează în principal pe criteriile de modulare a proprietăților fizico-chimice și biochimice ale substan-



țelor medicamentoase pentru optimizarea biodisponibilității sistemice și, sub unele aspecte, a disponibilității în biofază, urmărindu-se, în ultimul caz, dirijarea selectivă în compartimentul țintă a substanței medicamentoase și/sau prelungirea timpului de menținere, la acest nivel, în concentrație activă. Ea prezintă detaliat tipurile de derivați (analogi, *prodrug*-uri, săruri) care s-au sintetizat, pînă în prezent, în diferite grupe de substanțe medicamentoase.

Avînd în vedere faptul că, orice substanță medicamentoasă și îndeosebi substanțele administrate pe o cale absorbativă (la care problema biodisponibilității este pe prim plan) trebuie să posede proprietăți organoleptice optime, acceptate de bolnav, și totodată proprietăți fizico-chimice care să permită prelucrarea lor în forma farmaceutică dorită, lucrarea cuprinde, în plus, cercetările abordate pentru depășirea barierelor psihologice și farmaceutice, bazate pe modularea structurii chimice a substanței medicamentoase, mai ales, că în acest scop s-au promovat aceleași tipuri de derivați.

Un spațiu amplu s-a acordat derivaților bioreversibili (*prodrug*-uri) care au luat amploare în ultimul timp în cadrul design-ului substanțelor medicamentoase. Atenția acordată acestor derivați este determinată de faptul că, pentru transpunerea lor în terapeutică este suficientă cercetarea biodisponibilității și a bioreversibilității, celelalte proprietăți fiind identice cu ale compusului părinte (cap. 2).

Lucrarea se adresează specialiștilor: farmaciști, chimiști, medici, biologi, oferind tuturor celor interesați de problema medicamentului posibilitatea de a se documenta într-un domeniu nou, de importanță deosebită, generat de preocupările susținute pentru optimizarea eficienței terapeutice a medicamentelor.



# 1. BIODISPONIBILITATE

Termenul de biodisponibilitate a fost utilizat pentru prima dată de OSER și colab. în 1945 (cit. 1, 4, 11) într-o lucrare asupra cantităților relative de vitamine absorbite din preparatele farmaceutice. De atunci s-au mai folosit și alți termeni ca: disponibilitate fiziologică, disponibilitate biologică fără a se acorda o atenție deosebită conținutului. Problema ajunge în centrul preocupărilor după 1968, odată cu observația că, nu toate medicamentele care conțin același principiu activ în aceeași doză sînt bioechivalente și respectiv terapeutic egale. Lucrările axate pe determinarea bioechivalenței, respectiv, a bioinechivalenței între două medicamente conținînd aceeași substanță medicamentoasă, în aceeași doză, au relevat importanța formulării și a tehnologiei aplicate [12, 17, 31]. Ele au conturat un nou domeniu de cercetare, acela al biofarmaciei [11, 28, 32].

Biodisponibilitatea se consideră de majoritatea autorilor, cantitatea de principiu activ care ajunge nemodificată în circulația generală, după administrarea sa într-o formă farmaceutică pe cale orală sau altă cale care necesită un proces absorbativ și viteza cu care are loc acest proces [11, 12, 28, 30, 32]. Interpretarea dată a fost adoptată de APA, Acad. Pharm. Sci. în 1972 [2]. Ea a fost argumentată prin faptul că, determinarea biodisponibilității este posibilă numai în lichidele organismului ușor accesibile: sînge, plasmă, urină. Definiția biodisponibilității se referă deci numai la compartimentul central, la viteza și măsura în care substanța medicamentoasă este preluată de umorile organismului făcînd abstracție de disponibilitatea sa pentru a acționa [8]. Ea nu are în vedere viteza și cantitatea în care principiu activ ajunge în biofază și este disponibil pentru declanșarea efectului terapeutic [33]. Restrîngerea noțiunii de biodisponibilitate la compartimentul central a generat confuzii deoarece o serie de autori au considerat acest concept mai cuprinzător referindu-se la mărimea și viteza cu care substanța activă ajunge în biofază pentru a declanșa efectul terapeutic, intensitatea și durata acestuia. Aprecierea biodisponibilității în



biofază a fost susținută prin faptul că, este mai direct corelată cu efectul terapeutic. Ea a fost sprijinită, după 1971, de metodele elaborate pentru determinarea prezenței substanței medicamentoase în biofază prin măsurarea unui efect farmacologic [14, 16—26] și reprezintă în continuare un deziderat.

Abordarea noțiunii de biodisponibilitate în compartimente diferite a condus la diverse interpretări mai mult sau mai puțin cuprinzătoare fără ca vreuna să fie eronată [3, 4, 6, 8, 10—12, 15, 17, 21, 25, 26, 28, 30—33].

S-a petrecut același fenomen ca și în cazul noțiunii de chimioterapie lansată de EHRLICH în mod restrictiv, numai pentru substanțele medicamentoase de sinteză, aplicate în tratamentul bolilor infecțioase care, ulterior, în practica medicală, s-a utilizat necontrolat asupra tuturor substanțelor medicamentoase de sinteză indiferent dacă sînt aplicate în tratamentul bolilor infecțioase sau neinfecțioase, generînd confuzii.

Adepții definiției restrînse a biodisponibilității numai la compartimentul central [8, 28, 31, 32] au susținut această interpretare în cadrul reuniunilor internaționale desfășurate în ultimul deceniu sub egida APA (*American Pharmaceutical Association*) și a FIP (*Fédération Internationale de Pharmacie*) și au recomandat adoptarea unei singure terminologii [29, 34]. Cu toate acestea termenul este utilizat în continuare în mod diferit [17, 29, 34] de farmaciști și farmacologi, dar chiar de diferitele școli de același profil.

Pentru evitarea confuziilor ARIENS [3, 8], RIEGELMAN, BENET [8], SCHELLI [15], SMOLEN [17] recomandă explicarea noțiunii ceea ce s-a susținut și în cazul conceptului de chimioterapie. Este indicată, deci, precizarea compartimentului în care s-au făcut determinările și totodată a corelărilor cu efectul terapeutic.

Biodisponibilitatea referitoare la compartimentul central este mai corect înțeleasă prin explicitarea compartimentului și denumirea sa ca biodisponibilitate sistemică iar biodisponibilitatea la locul de acțiune ca disponibilitate în biofază. Biodisponibilitatea sistemică și disponibilitatea în biofază sînt în relație de proporționalitate directă cînd pasajul dintre circulația sanguină (compartimentul central) și locurile de acțiune (compartimentul biofază) este suficient de rapid iar substanța activă se găsește într-un permanent echilibru între cele două compartimente. În acest caz, determinările efectuate în compartimentul central, cu ajutorul farmacocineticii, sînt deosebit de utile. Metodele de evaluare a biodisponibilității sistemice au fost des-



crise detaliat de LEUCUȚA [11, 12] și LEUCUȚA și POP [13].

În cazurile în care substanța medicamentoasă este puternic legată de proteine, acționează prin metaboliți activi, care se formează lent [1] și/sau când locul de acțiune este un compartiment tisular „profund” în care substanța pătrunde încet, concentrațiile sanguine nu mai sînt legate direct de acțiunea medicamentului [12, 15]. În această situație se preferă, dacă este posibil, determinarea biodisponibilității prin măsurarea unui efect farmacologic (mărimea pupilei, presiunea sanguină, presiunea intraoculară și ECG) [12].

Cînd un medicament este administrat cu scopul de a produce un răspuns localizat în vecinătatea locului de administrare, disponibilitatea în biofază o precede pe cea sistemică. În acest caz, apariția în sînge este nedorită putînd fi indicatorul unui efect toxic sau a unei formulări inadecvate [17, 18, 27, 5].

Aceste considerații au sprijinit reconsiderarea definiției, biodisponibilitatea fiind definită de FDA (*Food, Drug Administration*) în 1977 ca „viteza și gradul cu care principiul activ este absorbit dintr-un produs medicamentos și care devine disponibil la locul de acțiune” [7].

## BIBLIOGRAFIE

1. AKTINSON, A.J. și STRONG, J. M.: *Effect of active drug metabolites on plasma level-response curve*, J. Pharmacok. Biopharm., 5 (1977), 95—109.
2. APA. ACAD. PHARM. SCI.: *Guidelines for biopharmaceutical studies in man*, Washington DC. Append I (1972) 17.
3. ARIENS, E. J.: *Drug levels in the target tissue and effect*, Clin. Pharmacol. Ther., 16 (1974) 155—175.
4. ARNOLD, D. J. și SICÉ, J.: *Biologic availability and therapeutic equivalence*, J. Clin. Pharmacol., 16 (1976) 546—549.
5. BENET, L. Z.: *Input factors as determinants of drug activity: Route, dose, dosage regimen, and the drug delivery system*, în *Pharmacokinetics drug metabolism and drug interactions* (Ed., F. G. McMahon), Mount Kisco, New York, Futura (1974) 9—23.
6. ČEPELÁK, V., MAYER, O., ČEPELÁKOVÁ, H., VITONS, J. și PETR-LIK, M.: *Bewertung der biologischen Verfügbarkeit von Arzneimitteln unter klinischen Bedingungen*, Zentralblatt für Pharmazie, Pharmakotherapie und Laboratoriums diagnostik, 116 (1977) 345—353.
7. DEP. HEALTH, Ed., Welfare, Food, Drug, Adm.: *Drug products: Bioequivalence requirements and in vivo bioavailability procedures*, Fed. Regist. Part. III, 42 (1977) 1624—1653.
8. GARRETT, E.R.: *Classical pharmacokinetics to the frontier*, în *Pharmacology and Pharmacokinetics* (Ed., T. Teorell, R. L. Dedrick, P. G. Condliffe), Plenum Press, New York—London (1974) 3—25.

9. GARRETT, R.R.: *Interpretation of pharmacokinetic results*, Acta Pharm. Succ., 11 (1974) 630-631.
10. HAUSTRIK, K.O.: *Probleme der Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln*, Zentralblatt für Pharmazie, Pharmakotherapie und Laboratoriumsdiagnostik, 116 (1977) 339-343.
11. LRUCUȚA, S.: *Introducere în Biofarmacie*, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, (1975).
12. LRUCUȚA, S.: *Biodisponibilitatea: evaluare și semnificație clinică*, Practica farmaceutică (1979) 23-31.
13. LRUCUȚA, S. și POP, R.: *Farmacocinetica*, Editura Dacia, Cluj-Napoca (1981).
14. SCHOENWALD, R. D. și SMOLEN, V. F.: *Drug absorption analysis from pharmacological data II. Transcorneal biophase availability of tropicamide*, J. Pharm. Sci., 60 (1971) 1039-1045.
15. SKELLY, P. J.: *Bioavailability and Bioequivalence*, J. Clin. Pharmacol., 16 (1976) 539-545.
16. SMOLEN, V. F.: *Biophase availability of ophthalmic carbachol I: Mechanisms of cationic polymer and surfactant-promoted miotic activity*, J. Pharm. Sci., 62 (1973) 958-961.
17. SMOLEN, V. F.: *Bioavailability and pharmacokinetic analysis of drug responding systems*, Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 18 (1978) 495-522.
18. SMOLEN, V. F., KUEHN, P. B. și WILLIAMS, E. J.: *Idealized approach to the optimal design, development and evaluation of drug delivery systems I: Drug bioavailability input-pharmacological response output relationships*, Drug Development Communications, 1 (2) (1974-1975) 143-172.
19. SMOLEN, V. F., KUEHN, P. B. și WILLIAMS, E. J.: *Idealized approach to the optimal design, development and evaluation of drug delivery systems II: Optimization of drug bioavailability inputs and in-vitro drug release testing*, Drug Development Communications, 1 (3) (1974-1975) 231-258.
20. SMOLEN, V. F., MURDOCK, H. R., Jr., STOLTMAN, W. P., CLIVENGER, J. W., COMBS, L. W. și WILLIAMS, E. J.: *Pharmacological response data for comparative bioavailability studies of chlorpromazine oral dosage forms in humans: I. Pupilometry*, J. Clin. Pharmacol., 15 (1975) 734-751.
21. SMOLEN, V. F., MURDOCK, H. R., Jr. și WILLIAMS, E. J.: *Bioavailability analysis of chlorpromazine in humans from pupilometric data*, J. Pharmacol. Exp. Ther., 195 (1975) 404-415.
22. SMOLEN, V. F. și SCHOENWALD, R. D.: *Drug absorption analysis from pharmacological data. I. The method and its confirmation exemplified for a mydriatic drug, tropicamide*, J. Pharm. Sci., 60 (1971) 96-103.
23. SMOLEN, V. F. și SCHOENWALD, R. D.: *Drug absorption analysis from pharmacological data III. Influence of polymers and pH transcorneal biophase availability and mydriatic response of tropicamide*, J. Pharm. Sci., 63 (1974) 1582-1585.
24. SMOLEN, V. F., TURRIE, B. D. și WEIGAND, W. A.: *Drug input optimization: Bioavailability effected time optimal control of multiple simultaneous pharmacological effects and their interrelationships*, J. Pharm. Sci., 61 (1972) 1941-1952.
25. SMOLEN, V. F. și WEIGAND W. A.: *Drug bioavailability and pharmacokinetic analysis from pharmacological data*, J. Pharmacok. Biopharm., 1 (1973) 329-336.
26. SMOLEN V. F., WILLIAMS E. J. și KUEHN, P. B.: *Bioavailability and pharmacokinetic analysis of chlorpromazine in humans and animals using pharmacological data*, Can. J. Pharm. Sci., 10 (1975) 905-906.
27. RIEGELMAN, S.: *Disposition factors as determinants of drug activity*, in *Pharmacokinetics, drug metabolism and drug interactions* (Ed., F. G. McMahon) Mount Kisco, New-York, Futura (1974) 25-49.



28. RITSCHER, W. A.: *Handbook of basic pharmacokinetics*, Drug Intelligence Publications, Hamilton, Illinois (1976).
29. RUSE, C.: *Standardizarea terminologiei în biogalenică și farmacocinetică*, *Produse farmaceutice* (1979) 13—22.
30. TAPPI, G.: *Soarta medicamentului*, IX Giornate Farmaceutiche Italiane, Torino (1974).
31. WAGNER, J. G.: *Relations between drug concentration and response*, *J. Mond. Pharm.*, 4 (1971) 279—306.
32. WAGNER, J. G.: *Fundamentals of clinical pharmacokinetics*, Drug Intelligence Publications, Hamilton, Illinois (1975) 337—358.
33. WEBER, E. și GUNDEK-REMY, U.: *Biologische Verfügbarkeit*, *Arzneim.-Forsch.*, 29 (1975) 1158—1162.
34. ZATHURECKY, L.: *Progress in developing a standard terminology in biopharmaceutics and pharmacokinetics*, *Drug Intelligence and Clinical Pharmacy*, 11 (1977) 281—296.

## 2. PRINCIPII GENERALE DE OPTIMIZARE A PROPRIETĂȚILOR BIOFARMACEUTICE ALE SUBSTANȚELOR MEDICAMENTOASE

Cercetări recente au confirmat pentru o serie de medicamente că, efectul biologic rezultă prin interacțiunea substanței medicamentoase cu receptorii farmacologici; specificitatea acțiunii fiind dependentă de particularitățile structurale ale substanței medicamentoase, de afinitatea sa față de receptori. Structura receptorilor ca și legile interacțiunii lor cu substanțele medicamentoase au fost prezentate, pentru unele tipuri de efecte biologice, în lucrarea *Receptorii farmacologici* pe care o recomandăm cititorului pentru informare [20].

Efectul biologic intrinsec al medicamentului este însă pluri-condiționat de proprietățile biofarmaceutice ale substanței active care conferă moleculei o anumită biodisponibilitate, un comportament farmacocinetic particular, influențând vehicularea sa la nivelul receptorilor, debutul, intensitatea și durata răspunsului. Proprietățile biofarmaceutice în totalitatea lor se referă la proprietățile organoleptice, care determină acceptarea medicamentului de către bolnav, proprietățile fizico-chimice și biochimice implicate în farmacocinetica substanței, excluzând proprietățile fizico-chimice care participă în reacția substanței cu receptorul [16].

Se admite că, în structura moleculară a substanțelor medicamentoase se pot diferenția două ansambluri tipice: unul cu semnificație bioactivă, care determină activitatea biologică intrinsecă, interacțiunea cu receptorul farmacologic, denumit „centru activ”, „grup terapogen”, „grup farmacofor”, „radical activ”, dar mai adecvat „entitate cu încărcare bioactivă”, întrucât nu poate fi delimitat în mod rigid, și altul cu semnificație biocinetică, important în manifestarea proprietăților biofarmaceutice, influențând pătrunderea (*input*), distribuția, metabolizarea și eliminarea substanței.

Cerințele entității bioactive au fost formulate prin relațiile structură-activitate (SAR) pentru o serie de substanțe medicamentoase, ca de exemplu: substanțe colinergice, histaminergice, alfa-adrenergice, beta-adrenergice, analgezice-narcotice,



bacteriostatice de tip sulfamidic, antitumorale azotiperitice etc. În ultimul timp, studiile privind natura interacțiunii receptor-substanță medicamentoasă au luat amploare axându-se pe evaluarea parametrilor mai evident implicați în interacțiuni hidrofobe (constanta de hidrofobicitate  $\pi$ ), interacțiuni nehidrofobe (refractivitatea molară MR), interacțiuni electronice (constanta  $\sigma$  Hammett-Taft și mai avantajos  $\sigma_i$  și  $\sigma_R$ , în scopul evaluării separate a componentelor polare și de rezonanță a efectului electronic) și interacțiuni sterice (constanta efectului steric  $E_s$  a lui Taft) [11] permițând exprimarea lor cantitativă (QSAR).

Principiile relațiilor structură-activitate au fost descrise de SIMITI și SCHWARTZ [23] în prima lucrare din această serie. Cunoașterea relațiilor structură-activitate (SAR) și a relațiilor cantitative (QSAR) este deosebit de importantă, constituind baza teoretică a *design*-ului substanțelor medicamentoase. Optimizarea răspunsului biologic al substanțelor se poate prospecta numai printr-o analiză profundă a acestor relații, prin cunoașterea cerințelor entității bioactive. Modularea ansamblului implicat în manifestarea proprietăților biofarmaceutice trebuie condusă în așa fel încât entitatea bioactivă să nu fie afectată. Modificări aparent minore în această parte a moleculei pot conduce la compuși cu eficiență diferită, la antagonisme și chiar la pierderea activității [2].

Cerințele pentru optimizarea proprietăților biofarmaceutice sînt determinate de fazele particulare ale vehiculării substanței medicamentoase în organism: dizolvarea în lichidele biologice, transportul (absorbția, distribuția, localizarea, eliminarea), metabolizarea. Ele au un caracter, mai mult sau mai puțin general, deoarece nu diferă prea mult pentru diferitele tipuri de substanțe medicamentoase, fiind dependente de proprietățile fizico-chimice ale acestora, în special, de solubilitate, coeficient de partiție membrană/apă, punct de topire (fierbere), constantă de disociere, forțe intramoleculare, stabilitate chimică și labilitate enzimatică în mediul biologic. Posibilitatea controlului cantitativ al acestor parametri a permis abordarea rațională a modurilor structurale rezolvîndu-se, în multe cazuri, cu succes, optimizarea proprietăților biofarmaceutice ale substanțelor medicamentoase.

Corelări eficiente s-au făcut în ultimul timp între răspunsul biologic și proprietățile farmacocinetice care se pot descrie prin constantele cinetice (concentrația sanguină  $C_s$ , volumul aparent de distribuție  $V_d$ , timpul de înjumătățire  $T/2$ , constanta vitezei de eliminare  $\beta$ ) obținute prin analiza compartimentală. Rezultatele înregistrate stau la baza formulării relațiilor între structura mo-



leculară a substanței medicamentoase, proprietățile farmacocinetice și activitatea biologică (SPAR), care trebuie să fie tot mai mult în atenția farmacistului sintetician [18] pentru a putea răspunde la cea mai importantă întrebare: cum pot fi utilizate modulările structurale pentru optimizarea proprietăților biofarmaceutice și implicit a efectului biologic? Dealtfel, optimizarea proprietăților biofarmaceutice se situează ca o problemă de interes deosebit pentru *design*-ul modern al substanțelor medicamentoase cu eficiență superioară.

## 2.1. TIPURI DE SUBSTANȚE MEDICAMENTOASE CU PROPRIETĂȚI BIOFARMACEUTICE OPTIMIZATE

Modularea structurii substanțelor medicamentoase și anume a ansamblului implicat în determinarea proprietăților biofarmaceutice s-a axat pe variate modalități dintre care s-au impus 3 tipuri de substanțe medicamentoase: analogi, derivați bioreversibili (prodrug-uri) și tipul intermediar hibrid. Deosebirea între primele 2 tipuri constă în faptul că analogul este activ ca atare pe când *prodrug*-ul este inactiv. Activitatea *prodrug*-ului se manifestă numai *in vivo* după reconversie enzimatică sau chimică la compusul activ părinte.

### 2.1.1. DERIVAȚI BIOIREVERSIBILI (ANALOGI)

Ca analog este acceptat compusul rezultat prin modificări de schelet și/sau prin introducerea sau eliminarea de substituenți dacă relațiile structură-activitate permit această modulare, fără modificarea efectului biologic. Seriile omoloage și substituirile de funcții reprezintă exemplele cele mai frecvente. Analogii prezintă același tip specific de acțiune ca și substanța de bază avînd însă un comportament farmacocinetic diferit.

Sinteza analogului este limitată de neajunsul că, în intenția de a modula proprietățile biofarmaceutice se poate afecta ansamblul implicat în procesul interacțiunii cu receptorul rezultînd, nu un analog, ci o substanță nouă cu proprietăți total diferite față de substanța de bază. Prospectarea analogului necesită o introspecție exigentă asupra relațiilor structură-activitate, cunoașterea entității cu încărcare bioactivă în toată complexi-



tatea sa pentru ca aceasta să rămână neafectată ceea ce este destul de greu. În cazul analogilor, potențarea efectului rezultă nu numai prin optimizarea proprietăților biofarmaceutice ci chiar prin influențarea particulară a afinității față de receptor. Având un comportament farmacocinetic diferit, fiecare analog reprezintă o substanță nouă, deosebită de substanța de bază, necesitând un studiu detaliat al proprietăților farmacocinetice ceea ce întârzie aplicabilitatea sa în terapie. Concluziile, în mod obligatoriu vor fi obținute prin determinarea mai multor parametri farmacocinetici, după administrarea orală și intravenoasă, ca de exemplu: concentrația sanguină ( $C$ ), volumul de distribuție ( $V_d$ ), aria de sub curbă ( $ASC$ ), clearance-ul total ( $Cl_t$ ), timpul de înjumătățire ( $T/2$ ) și altele. Pentru informare în analiza farmacocinetică se recomandă lucrarea *Farmacocinetica* din această serie [15].

Corelarea unui singur parametru, de exemplu, a concentrației sanguine cu efectul biologic numai după administrarea orală poate duce la concluzii eronate. Interpretări eronate sînt frecvente în literatura de specialitate deoarece ele n-au ținut cont de faptul că, prin modularea substanței medicamentoase pot avea loc trei consecințe farmacocinetice: modificarea absorbției, distribuției și eliminării [19]. Neglijarea unui aspect compromite interpretarea. Astfel, în cazul penicilinelor rezistente la penicilinază: oxacilina, cloxacilina și dicloxacilina, comparația făcută, inițial, pe baza rezultatelor obținute după administrarea orală, prin determinarea numai a concentrației în sînge a condus la interpretarea că, diferența manifestată în activitatea antibacteriană rezidă în absorbția crescută a compușilor halogenați, mai lipofili, absorbție proporțională cu numărul atomilor de clor [19].

oxacilina < cloxacilina < dicloxacilina

La administrarea acestor peniciline intravenos s-au constatat aceleași diferențe iar comparația valorilor ariei de sub curbă ( $ASC$ ) a dovedit că absorbția este aproximativ aceeași, de  $74\% \pm 6$ , ceea ce argumentează faptul că, absorbția nu reprezintă motivul principal care conduce la concentrația mai ridicată a cloxacilinei și dicloxacilinei în sînge și respectiv la o acțiune potențată. Utilizînd modelul farmacocinetic bicompartimental [8, 19] se poate observa că, penicilinele administrate pe cale intravenoasă sînt condiționate în realizarea profilului plasmatic de 3 parametri: volumul de distribuție ( $V_d$ ), constanta vitezei de metabolizare și constanta vitezei de excreție ( $\beta$ ). Comparația valorilor obținute în cazul celor 3 izoxazolilpeniciline pen-



tru parametri respectivi, după perfuzie intravenoasă, la starea echilibrului de difuzie (starea staționară) (tabelul 2.1) relevă că, oxacilina diferă de cloxacilină și dicloxacilină prin volumul de distribuție ( $V_d$ ), iar cele două peniciline halogenate diferă între ele prin constanta vitezei de eliminare ( $\beta$ ). Constanta vitezei de eliminare ( $\beta$ ) pentru dicloxacilină este mai mică decît pentru cloxacilină, asigurînd astfel în sînge concentrații mai mari pentru dicloxacilină.

Tabelul 2.1

Nivelul plasmatic, în starea staționară, obținut după o perfuzie de 250 mg/hr, constanta vitezei de eliminare și volumul de distribuție a izoxazolidinonelor (după ROSENBLATT și colab. (22))

Denumirea antibioticului	(mg/l)	$\beta$ (h <sup>-1</sup> )	$V_d$ (l)
Oxacilină	9,7	1,83	14
Cloxacilină	15,0	1,65	10
Dicloxacilină	25,0	1,00	10

Deoarece prin modularea substanței de bază la tipul analog se obțin adesea compuși cu activitate diferită, analogii se utilizează mai rar pentru optimizarea proprietăților biofarmaceutice, preferîndu-se tipul *prodrug*. În cazul în care biodisponibilitatea substanței de bază este limitată de metabolism [27] sau substanța de bază este toxică abordarea analogilor merită să fie luată în considerație. Astfel, derivații halogenați sau cei trifluor-metilați, realizînd o stabilitate mai mare în procesele de metabolizare, sînt utilizați frecvent pentru *design*-ul substanțelor cu activitate prelungită (cap. 8.1.2.2).

### 2.1.2. DERIVAȚI BIOREVERSIBILI (*Prodrug*-uri)

Derivații bioreversibili de tip *prodrug* sînt substanțe biologice inactive, rezultate prin modularea structurii chimice a substanțelor medicamentoase (denumite substanțe părinte, origine sau de bază) a căror activitate biologică se dezvoltă numai *in vivo* pe cale enzimatică sau neenzimatică.

Ei au fost sintetizați cu scopul de a înlătura proprietățile nedorite ale substanțelor medicamentoase: gustul amar, iritabilitatea, solubilitatea, absorbția și/sau stabilitatea redusă, depășindu-se astfel barierele psihologice, farmaceutice, biologice

care se opun administrării adecvate a substanței medicamentoase și manifestării plenare a efectului biologic.

Denumirea de *pro drug* a fost introdusă de ALBERT [1] care discutând toxicitatea selectivă a substanțelor medicamentoase a elucidat acest concept pe care l-a mai utilizat și ca *pro agent*. HARPER [12] a atribuit același înțeles derivaților denumiți *latentiated drugs* pe care-i definește ca: derivați rezultați prin modificarea chimică a unui compus biologic activ care *in vivo* sub influența atacului enzimatic, regenerează compusul părinte. KUPCHAU și colaboratorii [15] au extins această definiție incluzând și procesele neenzimatică la regenerarea compusului părinte.

SINKULA și YALKOWSKY [24] adoptă denumirea de *prodrug* dată de ALBERT argumentînd că acest termen este mai general decît denumirea de *latentiated drugs* care include o componentă a timpului, cuprinzînd doar derivații bioreversibili cu activitate prelungită, prin eliberarea lentă, treptată, a principiului activ. Ei promovează noua denumire într-un singur termen *prodrug* incluzînd între *prodrug*-uri și derivații bioreversibili a căror activitate se dezvăluie *in vivo* neenzimatic, după propunerea lui KUPCHAU.

În privința traducerii corecte a conceptului *prodrug* în limba română menționăm că s-au luat în discuție mai mulți termeni propuși în literatura de specialitate ca: *prodrug*, *promedicament*, *precursor medicamentos*.

Termenul de *prodrug* n-a fost acceptat întrucît cuvîntul românesc „*drug*” nu se referă la substanța medicamentoasă de natură chimică unitară pentru care termenul de *prodrug* a fost consacrat, ci la substanțe medicamentoase complexe, de natură biologică.

Termenul de *promedicament* este echivalent, din punct de vedere lingvistic, *drug* în limba engleză semnificînd atît medicament cît și substanță medicamentoasă. Din păcate însă în limba română și mai ales în terminologia științifică cele două noțiuni: medicament și substanță medicamentoasă sînt deosebite și astfel termenul propus de *promedicament* nu se referă direct la substanța medicamentoasă ci numai indirect creînd confuzii, deși prezența substanței medicamentoase în compoziția medicamentului este obligatorie.

Denumirea de *precursor medicamentos* exprimă prin doi termeni un conținut mai larg decît cel al termenului *prodrug* și nu relevă faptul că precursorii respectivi generează prin bioreversibilitate substanța medicamentoasă de la care ei înșiși provin.



Pentru aceste considerente, în lucrare s-a păstrat termenul consacrat *prodrug* utilizat și în alte limbi străine pe care ne-am permis să-l promovăm. Apreciem că asimilarea sa în limba română este posibilă și necesară ca și în cazul termenilor *design*, *clereance* etc.

*Prodrug*-urile realizate în ultimul deceniu se pot clasifica pe baza principiilor de prospectare și a modului de eliberare *in vivo* a compusului părinte, bioactiv, în patru tipuri:

1) *Prodrug*-uri rezultate prin derivatizarea entităților bioactive ale substanței medicamentoase avînd capacitatea de a elibera *in vivo* substanța părinte, bioactivă, prin scindare (de-mascare) hidrolitică, enzimatică sau neenzimatică.

2) *Prodrug*-uri concepute prin scindarea ipotetică a compușilor bioactivi care prin activare se reciclează *in vivo* enzimatic sau neenzimatic [6].

3) *Prodrug*-uri rezultate prin ciclizarea compușilor bioactivi care *in vivo* sînt bioreversibili prin deschiderea ciclurilor.

4) *Prodrug*-uri corespunzătoare sistemului bioreversibil azot tetracoordinat  $\rightleftharpoons$  azot tricoordinat a căror bioactivare se bazează pe sistemul redox  $\text{NAD} \rightleftharpoons \text{NADH}$ .

În toate cazurile prospectarea trebuie să aibă în vedere bioreversibilitatea noilor compuși. Ea trebuie să decurgă imediat după depășirea barierei pentru care au fost destinați și numai în cazuri speciale, treptat (cap. 8) sau la locul „țintă” (cap. 7). Prospectarea *prodrug*-urilor este cu atît mai eficientă cu cît proprietatea biofarmaceutică implicată este dependentă de o singură proprietate fizico-chimică, controlabilă cantitativ.

#### 2.1.2.1. DERIVAȚI BIOREVERSIBILI PRIN SCINDARE

Reprezintă grupul cel mai important privind optimizarea proprietăților biofarmaceutice ale substanțelor medicamentoase. Sînt de fapt derivați funcționali ai compușilor bioactivi; esterii, amide, carbamide, eteri, acetali, glicozide, tioglicozide, glucuronide, baze Mannich, compuși cuaternari labili (cap. 4; 5; 6; 7; 8). În structura lor se deosebesc două părți: substanța activă, mascată, denumită substanță părinte, originară sau de bază și restul mascant, denumit proentitate. Legătura între aceste două părți s-a considerat, în mod general, legătura covalentă. Nu toți derivații funcționali ai substanțelor medicamentoase sînt *prodrug*-uri. Există o serie de esterii care sînt activi ca atare. Ei nu necesită un clivaj la compusul părinte în organism pentru a-și manifesta activitatea biologică. Astfel sînt unii esterii ai steroidelor, în special esterii la funcția oxidril de

la C<sub>17</sub>-alfa, care au suscitat controverse privind apartenența lor la analogi sau la *prodrug*-uri [16, 25], carbamatul de clorfenesină [cit 16], amida benzilpenicilinei [13] și alți compuși. S-a stabilit că, derivații funcționali (esteri, amide, carbamide etc.) ai unor compuși bioactivi, care păstrează mai mult sau mai puțin aceeași activitate ca și compusul părinte reprezintă analogi, compuși biologic activi ca atare. Aceștia nu sînt cuprinși între *prodrug*-uri a căror proprietate dominantă este lipsa activității *in vitro* și reversibilitatea *in vivo*. O serie de discuții s-au purtat, de asemenea, asupra legăturii dintre proentitate și compusul bioactiv. Majoritatea autorilor au apreciat ca obligatorie legătura covalentă excluzînd sărurile greu solubile propuse de HARPER [12] ca *prodrug*-uri. Chiar dacă ar fi luate în considerare pe baza calității lor de a depăși anumite bariere și a reda *in vivo* prin disociere treptată substanța activă ele nu constituie decît, eventual, un caz particular de *prodrug*-uri cu activitate prelungită (medicamente latente).

Prospectarea derivaților bioreversibili a început să ia amploare în urma cercetării exigente a *prodrug*-urilor retrospective, obținute întîmplător. ALBERT însuși a arătat că *prodrug*-ul nu este un tip nou de substanță medicamentoasă decît în concepție.

Aspirina sintetizată de BAYER (cit. 26), la sfîrșitul secolului trecut, s-a realizat în scopul reducerii efectelor iritante ale acidului salicilic. Metenamina fără a fi obținută pe baza concepției *prodrug* s-a dovedit un compus bioreversibil valoros, cu eliberare treptată de formol, la nivel renal (pH acid), eliminînd astfel acțiunea puternic iritantă a acestuia. Prontozilul, rezultat pe baza altor ipoteze de cercetare, din cadrul coloranților, este și el un *prodrug* întrucît în organism se scindează sub influența azoreductazei la sulfanilamida activă. Acestea reprezintă numai cîteva din exemplele de *prodrug*-uri accidentale.

În realizarea *design*-ului rațional al *prodrug*-urilor se urmărește:

1. Selectarea judicioasă a substanței de bază, adecvată pentru derivatizare;

2. Prevederea proprietăților fizico-chimice ideale ale *prodrug*-ului pe baza studiului relațiilor între structura moleculară a substanței de bază și activitatea sa biologică. Semnalarea proprietăților fizico-chimice care urmează să fie modulate pentru reducerea sau eliminarea efectelor particulare nedorite, a barierelor;

3. Posibilitățile de realizare a *prodrug*-ului proiectat. Alegerea componentei corespunzătoare proentității și a modalității de legare a proentității de molecula substanței de bază.



Selectarea substanței de bază adecvată pentru modularea proprietăților biofarmaceutice se aplică în cadrul substanțelor medicamentoase cunoscute, verificate în practica medicală, care în decursul timpului au relevat unele neajunsuri ca: proprietăți organoleptice greu acceptate de bolnav, solubilitate necorespunzătoare, instabilitate în apă și în lichidele organismului, absorbție redusă, metabolizare rapidă, distribuție neselectivă, eliminare inconstantă etc.

Selectarea se aplică, de asemenea, în cadrul substanțelor noi; suspectate pe baza relațiilor structură-activitate (SAR) sau prin testări preliminare de a fi puternic active, care datorită unor limitări n-au șanse de succes în terapeutică.

În selectarea substanței medicamentoase de bază și luarea de decizii privind *design*-ul acestora este recomandabil să coopereze farmacistul sintetician, biofarmacistul, chimistul gale-nist, farmacologul, biochimistul, farmacistul clinician, farma-cistul toxicolog, care prin cunoștințele specifice fiecărui domeniu, ajutați de un computer programat în acest scop vor reuși să stabilească direcțiile de cercetare, de realizare a *prodrug*-ului dorit cu cheltuieli și eforturi minime.

Problema importantă care se ridică în selectarea produsului este de a descoperi acel agent aproape ideal avînd doar o sin-gură limitare biofarmaceutică ușor controlabilă care să poată fi modulată într-un singur proces.

Prevederea proprietăților fizico-chimice este dependentă de bariera care se intenționează să fie depășită, de calea de admi-nistrare a medicamentului.

Alegerea componentei corespunzătoare proentității și a mo-dalităților de legare a acesteia este condiționată de factori chi-mici, biologici și economici [27]:

1. Structura chimică a substanței active de bază: acid, alcool, amină etc.

2. Sistemele enzimatică ale organismului; capacitatea de clivare a legăturii dintre substanța de bază și proentitate.

3. Comportamentul în organism a *prodrug*-ului ca atare și a componentei corespunzătoare proentității, după scindare.

4. Numărul reacțiilor necesare pentru realizare; costul cer-cetării.

Dependent de structura chimică a substanței de bază, de funcția care urmează să fie derivatizată, se prospectează es-teri, amide, eteri, baze Mannich, săruri cuaternare labile.

Proentitatea introdusă trebuie să fie ușor și rapid clivată de îndată ce *prodrug*-ul a depășit bariera pentru care a fost destinat punînd în libertate substanța medicamentoasă activă,

cu profil farmacocinetic identic compusului de bază, într-o concentrație egală sau mai mare decât concentrația minimă eficientă. *Prodrug*-urile care nu îndeplinesc această condiție sînt inutile [19]. Pentru acest motiv, controlul vitezei de conversie este obligatoriu. În cazul unui *prodrug* prospectat pentru o activitate prelungită (cap. 8.2) sau pentru o localizare specifică (cap. 7) proentitatea trebuie aleasă ținînd cont de lăbilitatea sa, respectiv de afinitatea pentru un anumit compartiment.

Atît *prodrug*-ul cît și componenta corespunzătoare proentității trebuie să fie lipsite de toxicitate, fără efecte secundare, preferabil bioinerti.

Sinteza este recomandabil să aibă loc printr-o singură reacție, utilizînd componente ieftine și accesibile pentru introducerea proentității, în așa fel ca *prodrug*-ul să nu fie semnificativ mai scump decât substanța medicamentoasă părinte.

Realizarea *prodrug*-ului într-o singură reacție și testarea sa, redusă numai la determinarea cineticii de conversie, avînd în vedere că farmacocinetica compusului de bază este cunoscută, face posibilă introducerea rapidă a *prodrug*-ului în circuitul terapeutic spre deosebire de analog care solicită cercetări ample, foarte costisitoare și de durată, ca orice compus nou.

Evident că, în prezent, chimia *prodrug*-urilor nu are la dispoziție posibilități de a da răspunsuri complete la toate aceste probleme, dar există o sumă de cunoștințe care utilizate judicios pot constitui o bază serioasă în elaborarea *design*-ului rațional al acestora [16, 24, 27].

Întrucît în prospectarea *prodrug*-urilor una dintre condițiile importante este conversia enzimatică, se înțelege că, succesul depinde în mare măsură de gradul cunoașterii sistemelor enzimactice implicate în conversie, de cinetica reacției enzimactice și de efectele electronice și sterice ale celor două componente: substanța de bază și proentitatea, asupra vitezei reacției de conversie.

#### 2.1.2.1.1. ENZIMELE IMPLICATE ÎN SCINDAREA PRODRUG-URILOR

Enzimele implicate în conversia *prodrug*-urilor sînt în majoritate hidrolazele și în mod particular alte enzime, ca de exemplu azoreductaza, dehidrogenaza.

Ele se găsesc în intestin, perete intestinal, sînge și țesuturi. Microflora intestinală oferă o gamă variată de enzime capabile să scindeze diverse legături reversibile ca glucuronide, glicozide, esterii carboxilici, sulfați, nitrați, sulfamați, amide, azoderivați, iar ficatul conține complexe de enzime nespecifice a



căror reactivitate depinde de factori genetici, hormonal, de sex, vîrstă, ceea ce complică prevederea efectului enzimatic în scindarea *prodrug*-urilor [24].

Prezența unor enzime specifice în concentrații mai mari în tumori, alături de diferența de pH între țesutul normal și tumoral, a permis elaborarea unor *prodrug*-uri cu selectivitate crescută față de tumori (cap. 7.2.1)

Esterazele sînt distribuite peste tot în țesuturi, în plasmă, în microflora intestinală. Esterazele nespecifice hidrolizează o mare varietate de tipuri de esteri: alifatici, aromatici, tiolesteri ai aminoacizilor, dar și un număr de amide aromatice [24].

Esterazele specifice se clasifică după natura restului acid din componenta esterului în carboxiesteraze, fosfataze, sulfataze. Esterazele caracterizate printr-o specificitate avansată pentru substrat se denumesc după natura substratului: colinesteraza, acetilcolinesteraza, colesteroesteraza, vitamina A-esteraza. Tot în grupul esterazelor specifice ENTERSSANGLES și DESNUELLE consideră lipazele, a căror caracteristică rezidă în faptul că ele pot scinda molecule prezente sub formă de micle [cit. 24], în special esterii grași. Două tipuri de lipaze prezintă importanță deosebită și anume: lipazele tisulare și ale tractului digestiv. Lipazele din tractul digestiv provin prin eliberarea lor din organe specializate cum este, de exemplu, pancreasul. Lipaza pancreatică, activată în intestin, scindează o serie variată de esteri grași. Studii privind hidroliza esterilor grași prin lipaza pancreatică au relevat corelații bune între viteza de hidroliză și lungimea catenei restului de acid gras, cît și între viteza hidrolizei și mărimea micelilor. Astfel, esterii cu catenă scurtă sînt hidrolizați mai greu decît cei cu catenă lungă de  $C_{10}-C_{18}$ , ceea ce se atribuie faptului că esterii cu catenă scurtă sînt mai solubili în apă, pe cînd cei cu catenă lungă au tendința de a forma soluții micelare [24].

Studii efectuate pe soluții micelare de tripropionin au relevat o activitate hidrolitică bună pentru soluții micelare conținînd aproximativ 13 monomeri pe micelă. Colesteroesteraza ca și vitamina A-esteraza hidrolizează similar soluții micelare de esteri ai colesterolului și vitaminei A. Trigliceride cu catenă lungă pot fi hidrolizate chiar la nivelul mucoasei gastrice de către lipaza gastrică din fracțiunea microzomală a mucoasei cu condiția ca ele să fie bine emulsionate.

Alte lipaze de interes deosebit sînt lipoproteinlipaza din plasmă, cît și trei lipaze hepatice, una acidă și două alcaline.

Dintre carboxiesterazele specifice, beta-glucuronidaza merită atenție, întrucît, această enzimă facilitează realizarea circui-

tului enterohepatic al unor medicamente, ca, de exemplu, indometacin, stilbestrol. Medicamentele conjugate cu acidul glucuronic la nivelul ficatului se elimină sub formă de beta-glucuronide prin bilă în intestin de unde sînt reabsorbite după scindare de către beta-glucuronidaza prezentă în microflora intestinală. Enzima se găsește de asemenea în ficat, în alte țesuturi cît și în tumori, cu rolul de a hidroliza O-glucuronidele. Prezența sa în țesutul tumoral a determinat sinteza de *prodrug*-uri anti-tumorale sub formă de esteri glucuronici (cap. 7.2.1)

Fosfatazele, enzime hidrolitice pentru monoesterii fosforici, se deosebesc în fosfataze alcaline și fosfataze acide, după pH-ul optim la care acestea catalizează reacția de scindare.

Fosfatazele alcaline hidrolizează în special monoalchil sau monoarilfosfați. Ele sînt localizate în mucoasa intestinală, cartilajul de osificare, rinichi, avînd un pH optim de 8,4—9,4, similar cu cel din plasma sanguină. S-a demonstrat că, în activitatea lor, un rol esențial revine ionului de zinc și de magneziu. Ca și în cazul carboxiesterazelor, fosfatazele alcaline pot scinda amide fosforice.

Fosfatazele acide sînt larg distribuite. Distribuția lor este diferită de a fosfatazelor alcaline, găsindu-se predominant în hematii, plasmă, prostată, splină, ficat. Hidrolizează monoesterii fosforici la pH optim = 5. Prezența lor în țesutul prostatic a fost luată în considerare pentru prospectarea unor substanțe antitumorale cu activitate selectivă manifestată la acest nivel ca difosfatul de dietilstilbestrol (cap. 7.2.1).

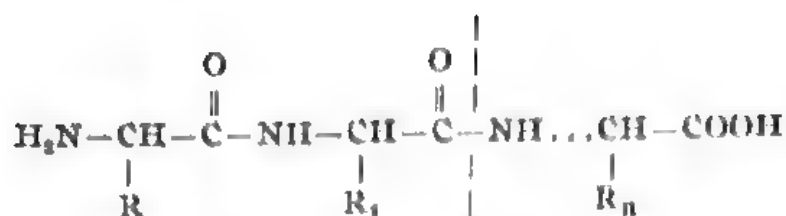
Sulfatazele, enzime specifice pentru hidroliza esterilor sulfurici, sînt clasificate după natura substratului în alchilsulfataze, arilsulfataze și steroidsulfataze. Acestea din urmă catalizează tipurile variate de sulfați steroidici: sulfat de estronă, androstenolonă, etiocholanolonă, 21-sulfat de cortisonă.

Deosebit de importante sînt enzimele proteolitice localizate în duoden și epiteliul intestinal care hidrolizează peptide după scheme diferite, diferențiindu-se în endopeptidaze și exopeptidaze (carboxipeptidaze și aminopeptidaze (schema 2.1).

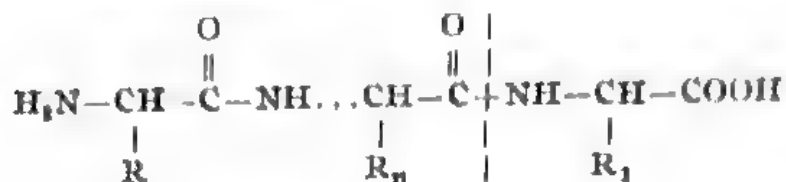
Diferența constă în faptul că endopeptidazele scindează legături peptidice din interiorul lanțului peptidic iar exopeptidazele legăturile peptidice ale extremităților. Carboxipeptidazele desfac aminoacizii terminali care au carboxilul liber, reacția lor fiind favorizată de ionii de zinc iar aminopeptidazele, aminoacizii terminali care au amina liberă reacția fiind favorizată de ionii de magneziu sau mangan.

Dintre endopeptidaze interesează pepsina, tripsina și chimotripsina.

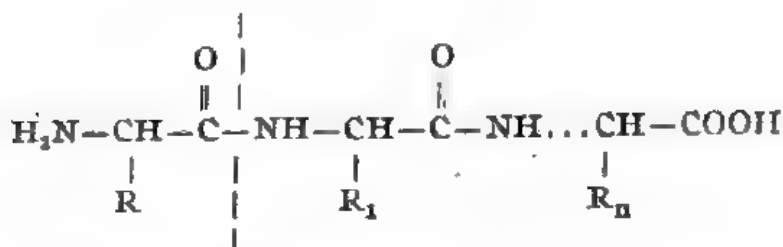




endopeptidază



carboxipeptidază



aminopeptidază

Schema 2.1 : Scindarea peptidelor de către diferitele peptidaze.

Pepsina desface proteinele pînă la fragmente de 7—8 aminoacizi, în special legăturile dintre L-tirozină și un acid aminat bibazic (L-glutamic, L-aspartic). Ea este activă numai în mediu acid. Pentru scindarea *prodrug*-urilor sînt mai importante: tripsina și chimotripsina, secretate de pancreas. Tripsina și chimotripsina acționează în mediul alcalin al intestinului. Tripsina scindează legături peptidice și esterice ale argininei și lizinei. Chimotripsina A și B hidrolizează peptide și esteri ai aminoacizilor aromatici ca: fenilalanina, triptofanul, tirozina, Chimotripsina C prezintă afinitate pentru legăturile peptidice și esterice ale leucinei.

Dintre exopeptidaze interesează carboxipeptidazele A și B, localizate în intestin. Ele catalizează, după cum s-a menționat, legătura peptidică a aminoacizilor terminali avînd carboxilul liber. Viteza hidrolizei depinde de natura aminoacidului. Cu prioritate sînt scindate legăturile peptidice ale aminoacizilor cu catenă laterală: leucina, izoleucina, hipuril-l-lizina, triptofanul.

Abundența enzimelor proteolitice în celulele canceroase a condus la sinteza unor peptide ca derivați bioreversibili de

azotiperită care pot fi hidrolizați selectiv în celula canceroasă. Analog, prezența carbamidazelor în sarcomul Walker 256 a permis abordarea sintezei unor carbamide cu activitate antitumorală selectivă la nivelul tumorii.

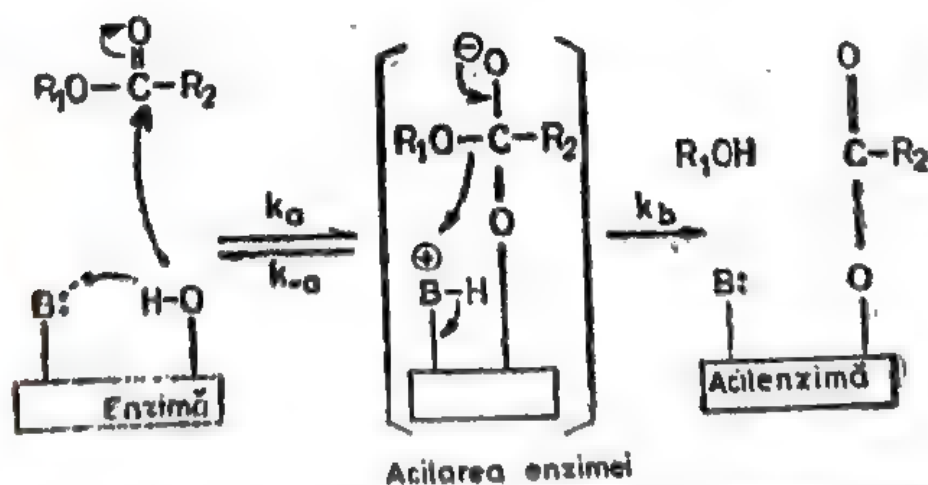
În afara hidrolazelor care scindează *prodrug*-urile de tip ester, amidă, un interes deosebit prezintă azoreductaza. Ea se găsește în microflora intestinală și scindează reductiv gruparea azo. Experiențele efectuate cu prontosil și salazopirină au confirmat acest mecanism.

#### 2.1.2.1.2. CINETICA REACȚIILOR DE SCINDARE ENZIMATICĂ A PRODRUG-URILOR ȘI IMPLICATIILE EFECTELOR DE SUBSTITUENT

Studiile privind mecanismul hidrolizei enzimatice a unui *prodrug* (PD) de tip ester ( $R_2-\text{COOR}_1$ ) [4, 16] arată că aceasta are loc printr-o reacție de dublă deplasare. Enzima ( $E$ ), prin gruparea sa nucleofilă ( $\text{OH}$ ), atacă *prodrug*-ul de tip ester la

atomul de carbon puternic electofil  $\left( R_2-\text{C} \begin{array}{l} \text{O} \\ \text{OR}_1 \end{array} \right)$ , formînd,

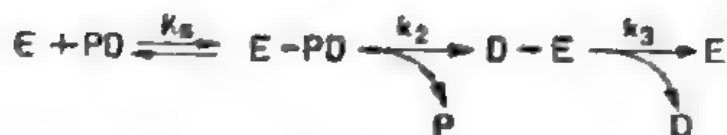
printr-o legătură electrostatică, un intermediar, enzimă-*prodrug* ( $E-\text{PD}$ ), din care se desprinde componenta corespunzătoare proentității ( $P$ ), respectiv alcoolul sau fenolul ( $R_1\text{OH}$ ), rezultînd acil-enzima ( $D-E$ ) (schema 2.2.). În ultima etapă, de hidroliză, acil-enzima ( $D-E$ ) se scindează punînd în libertate acidul ( $R_2-\text{COOH}$ ), respectiv substanța medicamentoasă părinte ( $D$ ) și enzima ( $E$ ) care, avînd rol de catalizator, intră din nou în reacție.



Schema 2.2: Mecanismul de acilare al enzimei (după MOROZOWICH și colab. [16]).

Procesul global al hidrolizei enzimatice este redat în schema 2.3.





Schema 2.3. Etapele reacției de scindare enzimatică ale *prodrug*-ului (după MOROZOWICH și colab. [16]).

$E$  = enzimă,  $PD$  = substratul, respectiv *prodrug*-ul,  $P$  = componenta corespunzătoare proentității,  $D-E$  = acilenzima,  $D$  = substanța medicamentoasă părinte,  $K_s$  = constanta de echilibru  $= k_s/k_{-s}$ ,  $k_s$  și  $k_{-s}$  = constantele de viteză ale celor două reacții care compun reacția reversibilă;  $k_1$  = constanta de afinitate și  $k_{-1}$  = constanta de disociere,  $k_2$  = constanta de viteză a reacției de acilare globală  $\frac{k_1 k_2}{k_{-1} + k_2}$ ,  $k_2$  = constanta de viteză a reacției de acilare,  $k_3$  = constanta de viteză a reacției de hidroliză a acilenzimelor.

Viteza totală a reacției enzimaticice ( $V$ ) este dată de ecuația Michaelis-Menten:

$$V = \frac{V_{\max} S}{S + K_m} \quad \text{ec. 2.1}$$

$V_{\max}$  = viteza maximă la momentul de saturare al enzimei cu substratul ( $S$ ), respectiv cu *prodrug*-ul ( $PD$ ).

$S$  = concentrația substratului, respectiv a *prodrug*-ului ( $PD$ )

$K_m$  = constanta Michaelis care reprezintă concentrația substratului ( $S$ ), pentru care viteza de reacție este egală cu jumătate din viteza maximă.

În cazul hidrolizei *prodrug*-urilor, care decurge ca o reacție de dublă deplasare, expresiile matematice pentru  $V_{\max}$  și  $K_m$  vor fi:

$$V_{\max} = k_{\text{cat}} (E_0) = \frac{k_1 k_2}{k_2 + k_3} E_0 = \frac{k_1}{1 + k_2/k_3} E_0 \quad \text{ec. 2.2}$$

$k_{\text{cat}} = \frac{k_1 k_2}{k_2 + k_3}$  = constanta de cataliză a reacției globale reprezentată de o combinație a constantelor de viteză  $k_2$  și  $k_3$  semnificative pentru fazele de acilare și hidroliză.

$$K_m = K_s \frac{k_3}{k_2 + k_3} = \frac{K_s}{1 + k_2/k_3} \quad \text{ec. 2.3}$$

Înlocuind în ecuația vitezei a lui Michaelis-Menten (2.1)  $V_{\max}$  și  $K_m$  cu expresiile de mai sus rezultă că:

$$V = \frac{\frac{k_1 k_2}{k_2 + k_3} E_0 S}{S + K_s \frac{k_3}{k_2 + k_3}} \quad \text{ec. 2.4}$$

Cunoașterea efectelor de substituent electronice și sterice care se implică în cinetica reacției enzimatică a derivaților bio-reversibili este deosebit de importantă pentru *design*-ul acestor compuși, deoarece efectele electronice și sterice pot favoriza, întârzia sau chiar împiedica scindarea.

Efectele de substituent se implică în mod diferit în cadrul celor trei trepte  $K_s$ ,  $k_2$  și  $k_3$ , după cum substituentul se găsește pe componenta acidă și/sau pe componenta alcoolică (fenolică) a esterului.

S-a arătat [4] că variația substituenților pe componenta acidă modifică deplasarea enzimei din complexul  $E-PD$  în ambele direcții  $k_{-a}$  și  $k_b$  (schema 2.2), într-o manieră aproape identică, iar variația substituenților de pe componenta alcoolică (fenolică) influențează considerabil raportul  $k_{-a}/k_b$  fiind mai puternică pentru  $k_b$ .

Semnificația efectelor de substituent este dependentă de valoarea constantei Michaelis, comparativ cu substratul și anume de condițiile în care  $K_m \gg S$  sau  $K_m \leq S$ .

a)  $K_m \gg S$

Această situație în care enzimele nu sînt saturate cu substrat, respectiv cu *prodrug*, este frecvent întîlnită *in vivo*. În acest caz, ecuația vitezei (2.4) devine mai simplă, concentrația foarte mică a substratului putînd fi neglijată.

$$V = \frac{\frac{k_2 k_3}{k_2 + k_3} E_0 S}{K_s \frac{k_2}{k_2 + k_3}} = \frac{k_3}{K_s} E_0 S \quad \text{ec. 2.5}$$

Viteza totală a reacției este dependentă și proporțională cu constanta de viteză a reacției de acilare globală ( $k_2$ ), concentrația enzimei ( $E_0$ ) și a substratului ( $S$ ) și invers proporțională cu constanta de echilibru ( $K_s$ ) a complexului enzimă substrat ( $E-S$ ).

Deoarece substratul se găsește în concentrații foarte mici, ecuația vitezei va fi influențată semnificativ de activitatea enzimei ( $E_0$ ) și de raportul dintre constanta de viteză a reacției de acilare globale ( $k_2$ ) și constanta de echilibru ( $K_s$ ). Activitatea enzimatică totală ( $E_0$ ) fiind constantă, pentru fiecare individ, rămîn doar doi parametri importanți pentru modularea vitezei de scindare și anume  $K_s$  și  $k_2$ .



Valorile lui  $K_s = \frac{k_a}{k_{-a}}$  se poate presupune că ar fi semnificativ influențate de efectele de substituent ale componentei acide intruelt majoritatea esterazelor recunosc mai degrabă porțiunea acil, mai puternic electrofilă, decât restul alcoxi (ariloxi). Ele rămân însă constante în cazul unui ester în care substanța activă este componenta acidă invariabilă. Substituenții proentității influențează într-o oarecare măsură valorile lui  $K_s$ , dacă porțiunea acil, comparativ cu proentitatea, este extrem de mică. Oricum s-a constatat că, valoarea lui  $K_s$  rămâne practic în domeniul  $10^{-3}$ — $10^{-4}$  M. Datorită acestor valori, alături de activitatea înaltă a esterazelor, se înțelege că optimizarea legării enzimei de substrat prin efecte de substituent nu poate schimba practic viteza procesului de scindare în mod semnificativ.

Valorile constantei de viteză a reacției de acilare ( $k_2$ ), spre deosebire de valorile constantei de echilibru ( $K_s$ ), pot fi alterate profund de efectele electronice și sterice ale substituenților. Constanta de viteză  $k_2$  reprezintă o combinație de 3 constante de viteză microscopice  $k_a$ ,  $k_{-a}$  și  $k_b$ , avînd expresia:

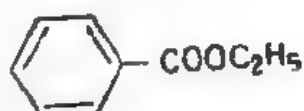
$$k_2 = \frac{k_a k_b}{k_{-a} + k_b} = \frac{k_a}{\frac{k_{-a}}{k_b} + 1} \quad \text{ec. 2.6}$$

În cazul în care substanța medicamentoasă de bază (părinte) este reprezentată de o componentă alcoolică, respectiv fenolică  $R_2-OCOR_1$ , variația substituenților în porțiunea acil corespunzătoare proentității va conduce la modificarea capacității de deplasare a enzimei din complexul  $E-PD$  în ambele sensuri  $k_b$  și  $k_{-a}$ , mai mult sau mai puțin identic [4]. În această situație, raportul  $k_{-a}/k_b$  va rămîne constant iar  $k_2$  va depinde de  $k_a$  (constanta de afinitate a enzimei pentru substrat) fiind direct proporțional cu aceasta.

Influența efectelor electronice de substituent din restul acil asupra atacului nucleofil al enzimei ar trebui să fie similară cu influența exercitată în cazul hidrolizei acelorași esterii catalizați de baze ( $OH^-$ ). S-a demonstrat că, în cazul hidrolizei enzimatică, valoarea lui  $k_2$  nu se înscrie întotdeauna paralel cu valoarea lui  $k_{OH}$  datorită efectelor stereochemice și sterice a substituenților de pe restul acil care vor afecta orientarea substratului spre centrul activ al enzimei în mod diferit decât în cataliza bazică, datorită diferențelor de volum a catalizatorilor, enzima, o macromoleculă, iar  $OH^-$  un catalizator de volum redus. În principiu, specificitatea de orientare poate fi estimată prin

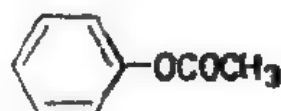
determinarea deviației unui efect particular de substituent pentru  $k_2$  comparativ cu  $k_{OH}$ . Deviația va fi mult mai importantă pentru esterii unui alcool bioactiv, decât pentru o serie de esterii ai unui acid bioactiv, deoarece, în ultimul caz, stereochemia porțiunii acilate este constant aceeași.

Contrar efectelor de substituent de pe gruparea acil în care valorile lui  $k_{-1}$  și  $k_b$  sînt aproape identice, substituenții în porțiunea alcoolică (fenolică) pot modifica raportul  $k_{-1}/k_b$ , remarcabil, mai ales, în cazul unei serii de esterii ai unei substanțe medicamentoase de tip acid  $R_2-COOR_1$ , în care restul alcoolic (fenolic) este variabil. S-a apreciat că modificarea are loc mai puternic asupra lui  $k_b$  decât asupra lui  $k_{-1}$ /16/ după valorile obținute privind valoarea constantei de reacție  $\rho$ , exprimată prin coeficientul unghiular (panta dreptei) în cadrul hidrolizei alcaline a benzoatilor de etil (2.I), substituiți pe componenta acidă, și a acetatilor de fenil (2.II), substituiți pe componenta fenolică [28, cit. 16].



$$\rho = 2,5$$

2.I



$$\rho = 1,5$$

2.II

Raportul  $k_{-1}/k_b$ , cu o valoare mai mică, rezultă evident prin creșterea valorii lui  $k_b$ .

Astfel, prin variația substituenților de pe restul alcoolic (fenolic), respectiv prin sinteza esterilor chimic activați ai acizilor carboxilici bioactivi, se poate influența favorabil viteza procesului de scindare.

Într-o serie de esterii, însă, pe măsură ce restul alcoolic (fenolic) se scindează mai ușor, adică la care raportul  $k_{-1}/k_b$  devine mai mic,  $k_2$  se va apropia de  $k_1$  (ec. 2.6), producînd simultan o modificare în treapta limitantă de viteză de la faza  $k_b$  la faza  $k_1$ .

Deoarece faza  $k_b$  este mai sensibilă la efectele de substituent decât faza  $k_1$ , modularea substituenților va conduce la un efect mult mai pronunțat pentru grupul de esterii la care  $k_b$  rămîne încă treapta determinantă de viteză.

În concluzie, modulările substituenților pe restul alcoolic (fenolic) trebuie astfel alese încît efectele de substituent să nu conducă la o creștere prea mare a constantei de viteză a reac-



ției de deacilare reflectată prin scindarea rapidă a testului alcoolic (fenolic), deoarece modificarea treptei limitante de viteză (treapta care decurge mai încet) de la  $k_b$  pe  $k_a$  reduce semnificativ influența efectelor de substituent asupra vitezei totale întrucât ele nu se manifestă semnificativ asupra lui  $k_a$  (respectiv  $K_s$ ).

$$b/K_m \leq S$$

În cazul în care enzimele devin saturate cu substrat, respectiv cu *prodrug*, treapta de deacilare (scindare) a acilenzimei ( $k_3$ ) poate deveni o treaptă limitantă de viteză de prim ordin.

Pentru esterii unui acid, dacă  $k_3$  este treapta limitantă de viteză, influența efectelor de substituent de pe componenta alcoolică (fenolică) variabilă va fi nesemnificativă, chiar nulă, deoarece toți esterii vor suferi în etapa  $k_3$  deacilarea aceleiași acil-enzime.

Pentru esterii unui alcool (fenol), deși componenta activă, alcoolul (fenolul), se eliberează în prima treaptă de scindare a complexului enzimă-*prodrug* și deci n-ar depinde de treapta  $k_3$ , aceasta totuși poate interveni în sensul că, dacă valoarea lui  $k_3$  este redusă se afectează viteza de regenerare a enzimei.

#### 2.1.2.2. DERIVAȚI BIOREVERSIBILI PRIN CICLIZARE

Acest procedeu de modulare a structurii substanțelor medicamentoase se aplică în cazul în care molecula nu prezintă grupe funcționale bioactive derivatizabile [6]. Principiul care stă la baza prospectării acestor compuși constă în cercetarea posibilităților de scindare ale moleculei biologice active la un compus ipotetic, care, sintetizat și activat, prezintă proprietăți biofarmaceutice optime. După depășirea barierei pentru care au fost prospectați în organism, prin bioconversie chimică sau enzimatică pun în libertate compusul părinte bioactiv. Procedul s-a aplicat îndeosebi pentru optimizarea proprietăților biofarmaceutice ale substanțelor medicamentoase cu structură ciclică: compuși cuaternari ai bazelor heterociclice, barbiturice, hidantoine, oxazolidinone, benzodiazepine, gama-lactone, vitamina B<sub>1</sub> (cap. 6.1.2.3.2). Conversia acestor *prodrug*-uri în organism se urmărește prin determinarea vitezei de ciclizare *in vivo*, în condiții fiziologice de pH și temperatură. Ea poate fi influențată printr-o selectare judicioasă a entităților introduse pentru activarea *prodrug*-ului ipotetic cât și prin modificări ale moleculei de bază, cu restricția de a nu afecta entitatea bioactivă.

### 2.1.2.3. DERIVAȚI BIOREVERSIBILI PRIN DESCHIDEREA CICLURILOR

Ca reprezentant retrospectiv al acestei serii s-a considerat metenamina care *in vivo* se descompune la nivel renal, în mediu acid, eliberând principiul activ — formolul.

Recent s-a elaborat [17] un *prodrug* al L-cisteinei și anume acidul 2(RS)—methyl—tiazolidin—4—carbonic, care *in vivo* se scindează lent la L-cisteină și acid acetic, fiind indicat ca agent protector al ficatului cu acțiune prelungită.

### 2.1.2.4. DERIVAȚI BIOREVERSIBILI PRIN DEHIDROGENARE CORESPUNZĂTORI SISTEMULUI AZOT TETRACOORDINAT $\rightleftharpoons$ AZOT TRICOORDINAT

*Prodrug*-uri de acest tip au fost elaborate recent [5] pentru optimizarea proprietăților de transport a compușilor cuaternari de amoniu sau a derivaților cuaternari N-heteroaromatici, biologic activi, care fiind ionizați nu pot trece bariera gastrointestinală și nici bariera hematoencefalică. Principiul se bazează pe faptul cunoscut că derivații de dihidropiridină se oxidează cu ușurință la piridină [9]. Astfel, derivații cuaternari N-heteroaromatici bioactivi sînt transformați în baze terțiare inactive care *in vivo* se oxidează printr-o reacție de dehidrogenare catalizată de sistemul redox  $\text{NAD} \rightleftharpoons \text{NADH}$  (cap. 7.1).

## 2.1.3 DERIVAȚI HIBRIZI

Reprezintă un grup intermediar între *prodrug*-uri și analogi, cuprinzînd substanțele medicamentoase mai puțin active a căror activitate se potențează *in vivo* prin metabolizare. Bioactivitatea are loc prin reacții sintetice, specifice fazei I-a a metabolismului [3] sau reacții catalizate neenzimatic [27]. Aparțin parțial analogilor prin faptul că sînt substanțe active care păstrează aceeași acțiune specifică prin metabolizare și parțial *prodrug*-urilor prin faptul că potențarea are loc *in vivo*, enzimatic sau neenzimatic. Potențarea activității are loc fie prin optimizarea proprietăților biofarmaceutice implicate în farmacocinetica substanței fie prin optimizarea interacțiunii cu receptorul. Majoritatea acestor compuși au fost descoperiți prin cercetarea metabolitelor și nu în mod planificat, privind optimizarea proprietăților biofarmaceutice. Sînt *prodrug*-analogi retrospectivi. Astfel s-a relevat acțiunea hidroxigriseofulvinei [cit. 16], cicloguanilului [7], substanțe care rezultă prin metabolizarea griseoful-



vinei, clorguanidei. Metaboliții, mai activi decât substanța originală, au fost sintetizați și administrați ca atare. Întrucât metaboliții se elimină rapid, prelungirea activității lor a impus revenirea la administrarea *prodrug*-analogului sau la abordarea sintezei de compuși cu acțiune prelungită (pamoat de cicloguanil) (cap. 8.3) [10].

## BIBLIOGRAFIE

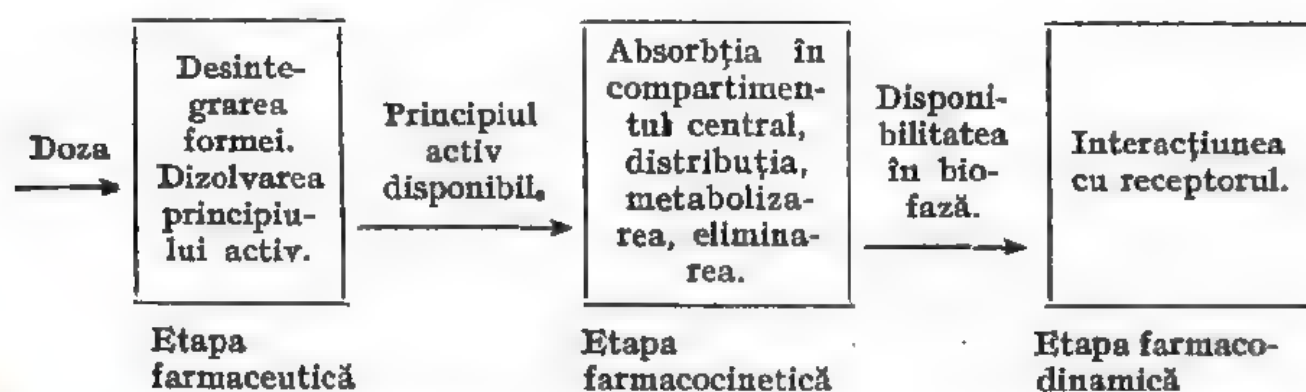
1. ALBERT, A.: *Chemical aspects of selective toxicity*, Nature, 182 (1958) 421–423.
2. ARIENS, E. J.: *Modulation of pharmacokinetics by molecular manipulation*, in *Drug Design*, vol. II, Academic Press, New York, London (1971) 2–129.
3. BEDELEANU, D. și KORY, M.: *Metabolismul medicamentelor*, Ed. Dacia, Cluj-Napoca (1976).
4. BENDER, L. M.: *Mechanisms of catalysis of nucleophilic reactions of carboxylic acid derivatives*, Chem. Rev., 60 (1960) 53–113.
5. BODOR, N.: *Novel approaches for the design of membrane transport properties of drug* in *Design of biopharmaceutical properties through prodrugs and analogs* (Ed., N.B. Roche), APA, Washington (1977) 98–135.
6. BUNDGAARD, H. și LARSEN, C.: *Pro-drugs as drug delivery systems II. Open ring ester as novel pro-drug candidates for trimethadione*, Arch. Pharm. Chemi. Sci. Edn., 7 (1979) 41–50.
7. CROUNSE, N. N.: *Isolation and identification of a metabolite of chlor-guanide*, J. Org. Chem., 16 (1951) 492–500.
8. DITTELT, L. W., GRIFFIN, W. O., LA PIANA, I. C., SHAINFELD, F. J. și DOLUISIO, J. T.: *Pharmacokinetic interpretation of penicillin levels in serum and urine after intravenous administration*, Antimicrob. Ag. Chemother. (1969) 12–28.
9. EISNER, V. și KUTHAN, J.: *The chemistry of dihydropyridines*, Chem. Rev., 72 (1972) 1–42.
10. ELSLAGER, E. F.: *Progress in malaria chemotherapy*, in *Progress in drug research* (Ed., E. Jucker), Birkhäuser Verlag, Basel, 13 (1969) 171–216.
11. HANSCH, C.: *Enzyme study as a source of strategy in drug design*, Adv. Pharmacol. Chemother., 13 (1975) 45–81.
12. HARPER, N. J.: *Drug latentiation in drug research*, in *Progress in drug research* (Ed., E. Jucker), Birkhäuser Verlag, Basel, 4 (1962) 221–294.
13. HOLYSZ, R. P. și STAVELY, H. E.: *Carboxy derivatives of benzylpenicillin*, J. Am. Chem. Soc., 72 (1950) 4760–4763.
14. KUPCHAU, S.M., CASH, A.F. și SWINTOSKY, J. V.: *Drug latentiation. Synthesis and preliminary evaluation of testosterone derivatives*, J. Pharm. Sci., 54 (1965) 514–524.
15. LEUCUȚA, S. și POP, R.: *Farmacocinetica*, Ed. Dacia, Cluj-Napoca (1981).
16. MOROZOWICH, W., CHO, M. J. și KEZDY, F. J.: *Application of physical organic principles to prodrug design*, in *Design of biopharmaceutical properties through prodrugs and analogs* (Ed., E.B. Roche), APA, Washington (1977) 344–391.

17. NAGASAWA, H. T.: *Prodrugs of L-cystein as liver protective agents. 2(RS)-Methylthiazolidine-4-(R)-carboxylic acid, a latent cysteine*, J. Med. Chem., 25 (1982) 489.
18. NOTARI, E. R.: *Structural effects in pharmacokinetics and drug response*, Acta Pharm. Suec., 11 (1974) 633—635.
19. NOTARI, E. R.: *Alteration of pharmacokinetics through structural modification*, in *Design of biopharmaceutical properties through prodrugs and analogs* (Ed., E.B. Roche) APA, Washington (1977) 68—98.
20. POP, S., CUPARENCU, B., BÂRZU, T., KORY, M. și SAFTA, L.: *Receptorii farmacologici*, Ed. Dacia, Cluj-Napoca (1977).
21. ROBERT, A. și YANKEE, E. W.: *Gastric antisecretory effect of 15(R)-15-Methyl-PGE<sub>2</sub> methylester and 15(S)-15-Methyl-PGE<sub>2</sub> methylester*, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 148 (1975) 1155—1158.
22. ROSENBLATT, J. E., KIND, C. A., BRODIE, J. L. și KIRBY, W. N. M.: *Mechanism responsible for the blood level differences in isoxazolyl penicillins*, Arch. Intern. Med., 121 (1968) 345—348.
23. SIMITI, I. și SCHWARTZ, I.: *Structură chimică-activitate biologică*, Ed. Dacia, Cluj-Napoca (1974).
24. SINKULA, A. A. și YALKOWSKY, S. H.: *Rationale for design of biologically reversible drug derivatives: Prodrugs*, J. Pharm. Sci., 64 (1975) 181—205.
25. SOLO, A. J., BEJBA, N., HEBBORN, P. și MAY, M.: *Synthesis and biological activity of some ethers of testosterone. Implications concerning the biological activity of esters of testosterone*, J. Med. Chem., 18 (1975) 165—168.
26. STELLA, V.: *Pro-drugs: An overview and definition*, in *Pro-drugs as novel drug delivery systems*, (Ed., T. Higuchi și V. Stella), ACS Symposium series, 14, Washington (1975) 1—116.
27. YALKOWSKY, H. S. și MOROZOWICH, W.: *A physical chemical basis for the design of orally active prodrugs*, in *Drug design* (Ed., E. J. Ariens), vol. IX., Academic Press (1980) 122—185.
28. WELLS, P. R.: *Linear free energy relationships*, Academic Press, New York (1968) 12—13.



### 3. BARIERE ALE DISPONIBILITĂȚII SUBSTANȚEI MEDICAMENTOASE ÎN BIOFAZĂ

Medicamentele administrate oral sau pe altă cale absorbțivă sînt implicate de la locul administrării și pînă la locul „țintă” într-o secvență complexă de procese în care se pot distinge 3 etape principale: etapa farmaceutică, farmacocinetică și farmacodinamică (Schema 3.1).



*Schema 3.1 : Dinamica medicamentului administrat oral sau pe altă cale absorbțivă (după ARIËNS [1]).*

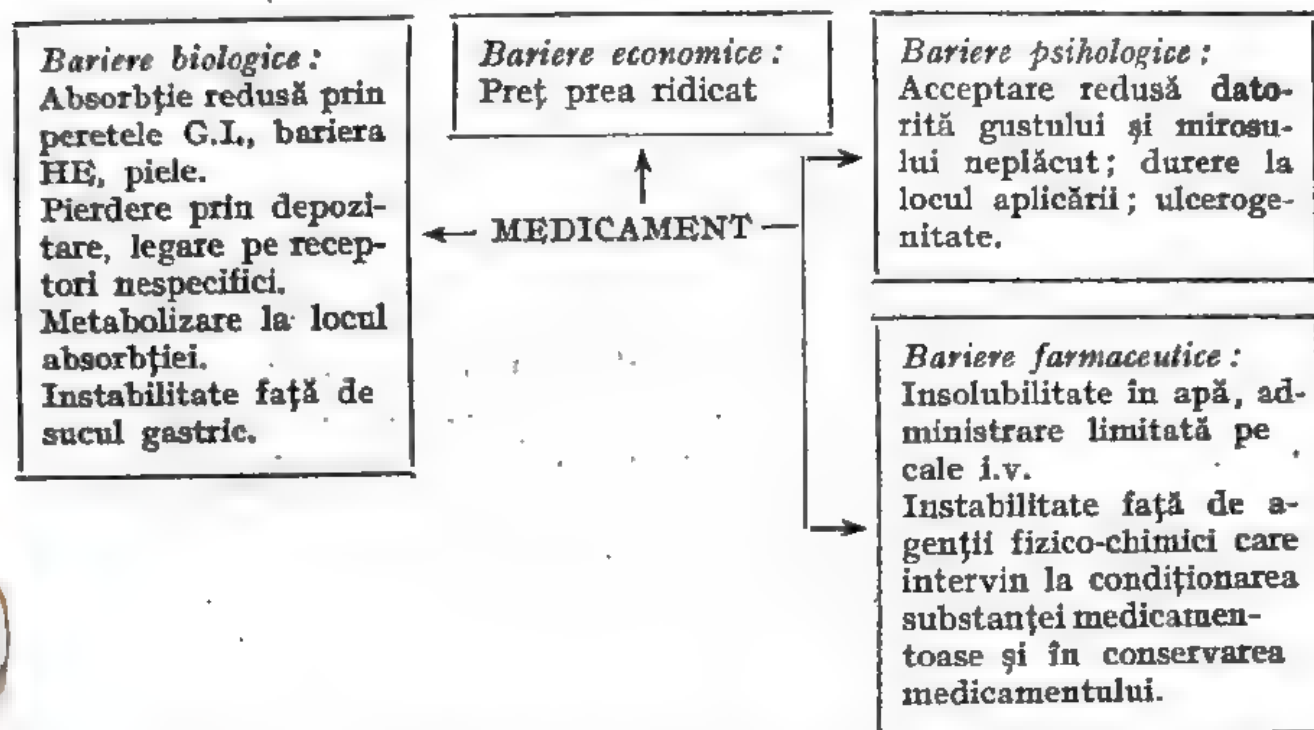
Etapa farmaceutică include procesele de dezintegrare și de cedare a principiului activ care decurg dependent de natura formulării și a formei farmaceutice, de proprietățile fizico-chimice ale substanței active și de caracteristicile locului de administrare (pH, enzime, conținut gastrointestinal). Ea condiționează biodisponibilitatea sistemică.

Etapa farmacocinetică a substanței active cuprinde absorbția, distribuția, legarea de anumiți componenți plasmatici și tisulari, metabolizarea și excreția. Procesele complexe din această fază determină biodisponibilitatea și vehicularea substanței active în biofază.

Etapa farmacodinamică de interacțiune cu receptorul este etapa finală de răspuns, etapa efectului farmacologic.

Traversarea acestor etape implică o serie de bariere impuse de calea de administrare și de vehiculare la compartimentul „țintă”. Ele sînt grupate după natura lor în bariere farmaceutice, psihologice și biologice. Depășirea acestor bariere este dependentă

de proprietățile fizico-chimice și biochimice ale substanței medicamentoase care trebuie să corespundă cerințelor pentru condiționare într-o anumită formă farmaceutică adecvată (să depășească barierele farmaceutice), să fie acceptată de bolnav (să depășească barierele psihologice) și să poată ajunge în concentrație optimă la compartimentul țintă (să depășească barierele biologice). Alături de aceste bariere se poate considera, nu în ultimul rând, bariera economică, medicamentul fiind destinat unei distribuții largi, la dispoziția oricărui bolnav (Schema 3.2).



Schema 3.2: Barierele impuse de calea de administrare și vehiculare la compartimentul „țintă” (după STELLA [12])

Optimizarea proprietăților organoleptice și fizico-chimice implicate în farmacocinetica substanței medicamentoase necesită atât cunoașterea aprofundată a acestor proprietăți și a posibilităților de modulare (condiționate chimic, biologic, economic) cât și cunoașterea structurii și comportamentului barierelor biologice în relație cu substanța medicamentoasă. În continuare vom prezenta succint barierele biologice.

### 3.1. BARIERE BIOLOGICE

În cadrul barierelor biologice se includ membranele celulare, capilarele sanguine, peretele gastrointestinal, ficatul, plămînul, bariera hematoencefalică, placentară.



### 3.1.1. MEMBRANELE CELULARE

Traversarea membranelor celulare în cadrul organismului, considerat ca un sistem multicompartimentat, este un fenomen cheie pentru întregul ciclu farmacocinetic. Cunoașterea structurii și funcționalității membranelor prezintă o importanță dublă, ele constituind puncte obligatorii de pasaj în vehicularea substanțelor medicamentoase și, pentru unele dintre ele, sediul interacțiunii prin care își manifestă efectul.

Membranele celulare sînt considerate ca un mozaic de „unități funcționale” deosebindu-se prin structură, forță selectivă și specializare. Structura biologică membranaară fundamentală este reprezentată de o fază limitantă cu o grosime de 100 Å care acoperă celula și organitele intracelulare. În concepția actuală, bazată pe ipoteza modelului în „sandwich” a lui DAVSON-DANIELLI se admite că membranele sînt formate din două pături moleculare fosfolipidice, cu moleculele orientate perpendicular pe suprafața membranei avînd absorbite pe ambele fețe, la exterior și interior, molecule proteice, considerate de unii autori [cit. 14] ca alte două pături distincte monomoleculare de natură proteică. Membrana este traversată de pori care conțin apă. Detalii privind structura membranelor sînt descrise în volume apărute anterior în această serie [2, 8]. Întrucît o serie de proprietăți ale membranelor nu pot fi explicate satisfăcător prin modelul „sandwich” s-au propus și alte modele. Astfel SINGER și NICHOLSON [cit. 6] consideră membrana celulară ca un strat fosfolipidic fluid cu proteine globulare parțial sau complet înglobate în matricea fosfolipidică.

Traversarea acestui mozaic de suprafețe lipidoproteice se poate face prin difuziune simplă dintr-un compartiment cu concentrație mai mare în altul cu concentrație mai mică, transport activ, transport facilitat, pinocitoză. Moleculele liposolubile difuzează liber prin structura membranei în funcție de coeficientul de partiție (CP). Pentru ioni, membranele au o permeabilitate selectivă, lăsînd să treacă speciile neionizate, liposolubile. Deoarece proporția formelor ionizate și neionizate depinde de constanta de disociere ( $pK_a$ ) și de pH-ul mediului fiziologic, capacitatea de traversare a substanțelor medicamentoase, electroliți slabi, va fi dominată de acești doi parametri. Moleculele hidrosolubile și ionii de dimensiuni mici pot traversa membrana prin porii apoși a căror dimensiune nu depășește 10 Å. Moleculele mai mari care nu pot traversa membranele sînt transportate de forme de transport specializate prin formarea de complecși între molecula substanței medicamentoase și trans-

portor, acesta circulând în forma legată într-o direcție și liber în cealaltă direcție în cadrul unui proces ciclic. Sistemul activ de transport poate funcționa împotriva gradientului de concentrație sau de potențial electric necesitând energie. Când transportul se face în sensul gradientului de concentrație și nu necesită consum de energie se numește transport facilitat. O altă cale de transport activ mai rar întâlnită este pinocitoza care constă în înglobarea de către celule a unor particule solide sau molecule mai mari în soluție. Particula sau picătura este înconjurată de o porțiune de membrană formînd o veziculă care apoi se detașează în citoplasmă.

### 3.1.2. CAPILARELE SANGUINE

Viteza pătrunderii substanței medicamentoase din sînge în diferitele țesuturi depinde de vitezele relative ale circulației prin capilare și de permeabilitatea capilarelor pentru moleculele substanței medicamentoase. Structura capilarelor este compusă dintr-un mozaic de celule care se angrenează cu spații corespunzătoare porilor intercelulari, cu un diametru de 60 Å și o suprafață totală de 2% din peretele capilar. În plus, se constată un sistem de vezicule de transport între cele două fețe prin procesul de pinocitoză. Viteza de traversare din capilare în țesuturi a substanțelor medicamentoase depinde de proprietățile moleculei: liposolubilitatea, dimensiunea, starea de agregare, legarea de proteine. Moleculele liposolubile trec foarte repede difuzînd prin întreaga suprafață reprezentată de membrana celulelor endoteliale. Moleculele hidrosolubile, relativ mici, traversează membrana capilară, în principal, prin porii intercelulari. Viteza lor de traversare este aproape independentă de presiunea de perfuzie, dar direct proporțională cu gradientul de concentrație prin capilar. Moleculele mici sau de dimensiuni medii trec ușor spre lichidul interstițial cu excepția celor legate de proteine. Macromoleculele trec lent și foarte limitat peretele capilar, fiind probabil transportate prin pinocitoză. Mecanismul de traversare a proteinelor nu este suficient de clarificat, transportul prin pinocitoză neputînd explica satisfăcător viteza lor de pasaj transcapilar.

Membranele capilare diferă în privința caracteristicilor de permeabilitate de membranele celulare. Toate capilarele, cu excepția celor din sistemul nervos central (SNC), permit trecerea substanțelor medicamentoase relativ mai ușor decît mem-



biacelle celulare [cit. 6]. O serie de substanțe endogene (histamina, estrogenii) și exogene (medicamentele) pot modifica permeabilitatea membranei capilare.

### 3.1.3. BARIERA GASTROINTESTINALĂ

În cazul administrării medicamentelor pe cale orală, substanța activă din tubul digestiv pînă în circulația arterială, care asigură transportul lor la organe și țesuturi, trebuie să treacă prin peretele intestinal, prin ficat, inimă, plămîn, organe, care reprezintă, în măsură variată, „bariere” naturale în procesul de absorbție și distribuție a medicamentelor. Aceste bariere pot fi considerate ca locuri de „pierdere” prin condiționarea absorbției în sânge, metabolizării și/sau eliminării, influențînd cu pondere diferită biodisponibilitatea medicamentelor administrate oral.

Bariera gastrointestinală are o structură complexă conținînd lipide, lipoproteine, proteine, polizaharide. Ea se comportă ca o membrană semipermeabilă. Principiile care guvernează absorbția substanțelor medicamentoase din lumenul gastrointestinal sînt aceleași ca și pentru pasajul medicamentelor prin membranele biologice. În general, lipofilicitatea ridicată, gradul redus de ionizare, dimensiunile mici atomice sau moleculare ale substanțelor hidrosolubile favorizează absorbția. Aceasta are loc pe tot tractul gastrointestinal dar proprietățile chimice ale substanțelor medicamentoase, în special, constanta de disociere, pentru electroliți, determină dacă absorbția se va produce în mediul gastric sau cel intestinal. În stomac, la pH-ul sucului gastric puternic acid ( $\text{pH} = 1$ ) se absorb acizii slabi iar bazele se acumulează prin mecanismul captării de ioni (*ion trapping*). La nivelul intestinului subțire, în porțiunea proximală se absorb bine acizii cu  $\text{p}K_a > 3$  și bazele slabe cu  $\text{p}K_a < 8$  deoarece sînt în parte nedisociate la pH-ul 6,6 al conținutului intestinal și de 5,3 de la suprafața mucoasei. Moleculele polare de aminoacizi, glucide, baze purinice și pirimidinice, vitamine și macromolecule, pentru traversarea barierei gastrointestinale, necesită intervenția unor mecanisme specializate de transport activ, un aport de energie [cit. 14]. Absorbția gastrică este favorizată de un stomac gol cînd substanța nediluată de conținutul gastric va avea acces la mucoasă. Suprafața mare realizată de vilozitățile intestinale, prezența bilei și irigația sanguină bogată favorizează absorbția intestinală. Tulburări de tranzit, stări patolo-

gice de malabsorbție, de deficit enzimatic, de modificări ale florei intestinale precum și interacțiuni medicamentoase cu alimentele pot influența negativ absorbția din tubul digestiv 4, 5, 10.

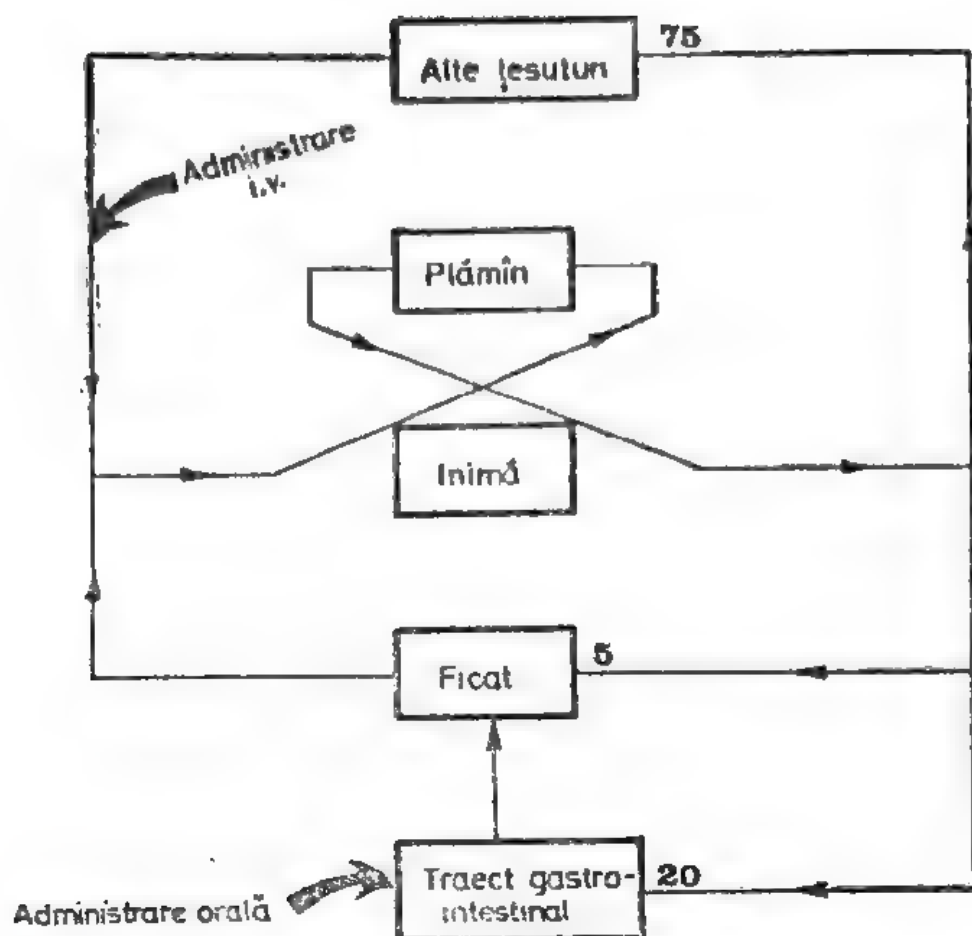
### 3.1.4. EFECTUL PRIMULUI PASAJ

Efectul primului pasaj include fenomenele de metabolizare a substanțelor care au loc înaintea pătrunderii în circulația generală. Deși principalul loc de metabolizare al compușilor străini și al substanțelor medicamentoase s-a dovedit ficatul, pe lângă acesta s-au evidențiat și locuri semnificative de metabolizare extrahepatică, la nivelul căilor de pătrundere în organism: piele, plămâni, mucoasă intestinală. Sistemele enzimatice din aceste locuri s-au format ca mijloace de protecție ale organismului față de substanțele nocive. Aceleași sisteme enzimatice, prin bioinactivare, limitează biodisponibilitatea unor substanțe medicamentoase.

Impactul posibil al metabolismului în timpul absorbției substanțelor medicamentoase din intestin este redat în schema 3.3, în care se prezintă poziția anatomică a organelor implicate în metabolizarea substanțelor medicamentoase, circulația sîngelui și procentul de sînge din debitul cardiac care revine fiecărui organ.

Din schema 3.3 se observă că, dacă un medicament se administrează i.v. el este vehiculat spre cord de unde se distribuie în diferitele organe și țesuturi, în funcție de cota pe care organele și țesuturile respective o primesc din debitul cardiac. De exemplu, ficatul primește 25% din debitul cardiac (5% pe calea arterei hepatice și 20% pe calea venei porte hepatice) [7]. Când medicamentul se administrează pe cale orală, întreaga doză va traversa atît peretele intestinal cît și ficatul înainte de a fi distribuită la nivelul țesuturilor. În timpul fazei de absorbție, concentrația substanței medicamentoase din intestin și ficat va fi mult mai mare decît dacă aceeași doză ar fi administrată i.v. Dacă substanța medicamentoasă administrată pe cale orală posedă o afinitate puternică pentru enzimele de metabolizare din intestin și ficat, va avea loc, în timpul acestui prim parcurs, o metabolizare apreciabilă la nivelul acestor organe. Fenomenul respectiv s-a denumit „efectul primului pasaj” (*first pass effect*).





Schema 3.3: Reprezentarea schematică a irigației sanguine la anumite țesuturi implicate în biotransformările primului pasaj (după HOUSTON [7]). Săgețile indică direcția circulației sângelui iar cifrele procentul care revine din debitul cardiac.

În tabelul 3.1 se redau câteva substanțe medicamentoase la care efectul primului pasaj este semnificativ.

Contribuția mucoasei intestinale la biotransformarea substanțelor medicamentoase în timpul primului pasaj depinde de reacțiile biochimice particulare implicate.

Se cunoaște, că procesul de biotransformare a substanțelor medicamentoase în ficat cuprinde două faze. În prima fază, compușii nepolari sînt transformați în compuși polari prin reacții de oxidare, reducere și hidroliză. În a doua fază, grupările polare se conjugă, în vederea eliminării, cu substraturi endogene ca acid glucuronic, acetat activ, sulfat activ, glutatión redus, S-adenozilmetionină [2, 4, 14].

Din cadrul acestor reacții s-a dovedit că reacțiile hidrolitice și cele de conjugare au loc în intestin într-o măsură comparabilă cu cele din ficat. Potențialul oxidativ al enzimelor intestinale este însă numai de 10% din cel al enzimelor hepatice [7, 11].

Medicamente care suferă efectul primului pasaj de eliminare presistemică (adaptat după ROUTLEDGE[11])

Denumirea	Modelul biologic	Locul principal de bioinactivare	Observații
Aspirină	om	intestin, ficat	
Clorpromazină	om		
	ciine		
	șobolan		
Estradiol	om		metabolizare în ansă jejunală umană <i>in vivo</i>
Imipramină	om	ficat	
Isoproterenol	om	intestin, ficat	
	ciine	" "	
Levodopa	om		
	ciine	intestin	
	șobolan	"	
Xilină	om	ficat	
Metildigoxină	om	intestin	
Morfină	om		
Nalorfină	șobolan	intestin, ficat	
Oxifenilbutazonă (fosfat)	ciine	ficat	
Papaverină	om	ficat	
Propranolol	om	ficat	
Proscilaridină	om	intestin	
Chinidină	om		
Salicilamidă	om		
Trifluoperazină	ciine	intestin, ficat	
	șobolan	ficat	

Gradul efectului primului pasaj prin ficat se definește prin raportul extracției hepatice ( $\epsilon$ ) care este egal cu raportul *clearance*-ului ( $Q_{CL}$ ) substanței față de viteza perfuziei sanguine hepatice ( $Q$ ).

$$\epsilon = \frac{Q_{CL}}{Q} \quad \text{ec. 3.1.}$$

Efectul primului pasaj scade biodisponibilitatea substanțelor medicamentoase. Reducerea efectului primului pasaj prin creșterea stabilității substanțelor medicamentoase față de metabolizare s-a încercat cu rezultate satisfăcătoare (cap. 6.2.2).

Biodisponibilitatea sistemică ( $F$ ) a unei substanțe medicamentoase absorbite și care suferă numai *clearance* hepatic poate fi exprimată astfel:

$$F = 1 - \frac{Q_{CL}}{Q} \quad \text{ec. 3.2}$$



În cazul unui *clearance* constant, o creștere a vitezei de perfuzie hepatică ( $Q$ ) va duce la creșterea fracțiunii dozei absorbite în circulație. Efectul primului pasaj va fi deosebit de marcat în cazul compuşilor cu *clearance* egal sau mai mare decât valoarea lui  $Q$  [15].

### 3.1.5. BARIERELE HEMATOTISULARE.

În procesul difuziunii substanțelor medicamentoase în organism intervin barierele hematotisulare dintre care cele mai importante sînt bariera hematoencefalică și cea placentară.

#### 3.1.5.1. BARIERA HEMATOENCEFALICĂ (BHE).

O substanță medicamentoasă poate avea acces la SNC pe două căi: circulația capilară și lichidul cefalorahidian (LCR). Aceste două căi constituie două bariere distincte și anume bariera sînge-LCR și bariera sînge-creier, ultima fiind adevărata BHE [15]. Ele se deosebesc una de cealaltă, gradul de permeabilitate pentru substanțele medicamentoase fiind diferit. Bariera hematoencefalică se compune din capilarele terminale în țesutul nervos. Capilarele cerebrale se deosebesc de capilarele altor teritorii (ficat, glomerul, musculatură striată) avînd o permeabilitate mult mai scăzută, față de o serie de compuși hidrosolubili. Structura capilarelor cerebrale se caracterizează printr-un endoteliu lipsit de pori vizibili, o membrană bazală, omogenă, relativ densă de 300—500 Å grosime. Aproximativ 85% din suprafața externă a capilarelor este înconjurată de o teacă formată din țesut conjunctiv astrocitar, aderentă de membrana bazală. O substanță medicamentoasă care părăsește capilarul în SNC va trebui, în consecință, să traverseze nu numai endoteliul capilar ci și membranele celulelor gliale pentru a ajunge în lichidul interstițial. Acesta, la rîndul său, prezintă diferențe mari față de lichidul interstițial din alte teritorii atît prin lipsa aproape completă a proteinelor cît și prin compoziția sa ionică. Se poate considera, în general, că permeabilitatea barierei capilare cerebrale este cea a unei bariere bogate în lipide, lipsită de pori, care lasă să treacă ușor compuși liposolubili (narcotice volatile, tiopental), greu sau deloc compuși ionizați (compuși de amoniu cuaternar, adrenalina, salicilații). Legarea de proteine reduce capacitatea de traversare. Bariera prezintă însă discontinuități în unele regiuni ale creierului ca, de exemplu, în *area postrema* (din ventriculul al IV-lea conținînd chemoceptorul țintă pentru

vomă — un loc important de acțiune al medicamentelor) și lobul posterior al hipofizei unde pătrunderea substanțelor se face mai ușor. Nu se știe dacă această discontinuitate se datorește unei irigații deosebit de bogate sau unei permeabilități mai crescute a capilarelor din aceste teritorii. Consecința vitezei extrem de scăzute a pătrunderii compușilor medicamentoși hidrosolubili și ionizați în SNC este aceea că, în urma administrării sistemice, acestea nu ating concentrații eficiente în SNC și, deci, administrarea lor cu scopul obținerii de efecte la nivelul SNC este inutilă. De exemplu, penicilina hidrosolubilă, ionizată puternic la pH-ul plasmatic și care se elimină activ din LCR la nivelul plexului coroid, nu realizează concentrații eficiente în meningite sau sifilis la nivelul SNC în ciuda eficienței sale antibacteriene și antitreponemice sistemice. Atropina, în schimb, intrunește toate condițiile pătrunderii ușoare prin bariera hematoencefalică, sulfatul de metil-atropină, în schimb, fiind un derivat cuaternar, nu pătrunde. Compușii organofosforici penetrează ușor prin bariera hematoencefalică.

Compușii care nu pătrund prin bariera hematoencefalică în urma administrării sistemice, dacă sînt aplicați direct pe țesutul nervos sau în LCR pot avea efecte contrare celor periferice. De exemplu, penicilina aplicată direct pe măduvă sau creier produce convulsii, ca și tubocurarina [6]. LCR se formează în plexul coroid printr-un proces de secreție activă [14]. Bariera sînge-LCR constă din celule epiteliale care cîmpușesc plexul coroid. LCR circulă prin sistemul cerebroventricular scîldînd suprafețele creierului, măduvei, drenîndu-se în final în sinusurile venoase, în vilozitățile arahnoidale. Substanțele medicamentoase pot pătrunde în LCR pe calea plexului coroid sau prin difuziune prin capilare în spațiul interstițial. Ele pot părăsi LCR prin difuzare la nivelul sinusurilor venoase, difuzare înapoi în capilare, absorbție la nivelul plexului coroid sau difuziune în celulele neuronale.

Factorii care determină trecerea substanțelor medicamentoase în LCR sînt legarea de proteinele plasmatică, gradul de ionizare, coeficientul de partiție. Astfel, unii compuși, ca tiopentalul, pătrund în LCR foarte rapid datorită procentului crescut al forme neionizate la pH-ul plasmatic și coeficientului de partiție foarte ridicat. Barbitatul, deși fracțiunea sa neionizată este egală cu cea a tiopentalului, avînd un coeficient de partiție mult mai scăzut, penetrează mai greu. Acidul salicilic este în mare parte legat de proteinele plasmatică iar fracțiunea plasmatică este aproape complet ionizată; ar fi de așteptat să nu pătrundă în LCR, dar avînd coeficientul de partiție al forme neionizate



crescut, este posibilă pătrunderea sa în LCR cu o viteză măsurabilă [6].

Un factor important care influențează concentrația substanțelor medicamentoase în LCR și creier este inflamația [9, 15]. S-a constatat că puține antibiotice sînt capabile să pătrundă în LCR în concentrații terapeutice, iar în creier ele pătrund și mai greu. Există însă unele substanțe care pătrund mai ușor în creier și mai greu în LCR fapt ilustrat de cefalotină. Nu este deci posibilă extrapolarea datelor farmacocinetice obținute în LCR la țesutul cerebral și invers. Penetrabilitatea antibioticelor în LCR este mărită în cazul infecțiilor. Pentru *BHE*, ea pare crescută doar în inflamații acute și redusă în condițiile formării capsulei de fibrină în jurul abcesului.

În consecință, în faza de convalescență, pentru tratamentul unui focar infecțios localizat în LCR, cît și în cazul abcesului cerebral sînt necesare doze mai mari [9].

### 3.1.5.2. BARIERA PLACENTARĂ

Pentru studii de biodisponibilitate, bariera placentară interesează în măsura în care permite trecerea substanțelor medicamentoase de la mamă la făt. Traversarea acestei bariere este influențată de factori ca: liposolubilitatea, gradul redus de ionizare, care favorizează traversarea. La aceștia, se mai adaugă viteza mare a debitului sanguin matern și fetal, intensitatea contracțiilor uterine și unele mecanisme speciale de transport. Fătul posedă foarte puține enzime de metabolizare a medicamentelor. Revenirea substanțelor medicamentoase nemetabolizate de la făt la mamă se face cu ușurință conform aceluiași legi ca și pentru procesul de străbateră a barierei în sens mamă — făt. Compușii care trec această barieră pot influența morfogeneza fătului, în special cei teratogeni. Detalii privind farmacocinetica trecerii transplacentare sînt redată de GOLDSTEIN și colab. [6].

### BIBLIOGRAFIE

1. ARIËNS, E. J.: *Drug levels in the target tissue and effect*, Clin. Pharmacol. Therap., 16 (1974) 155—175.
2. BEDELEANU, D. și KORY, M.: *Metabolismul medicamentelor*, Ed. Dacia, Cluj-Napoca (1976).
3. CHABRA, R. S.: *Intestinal absorption and metabolism of xenobiotics*, Environmental Health Perspectives, 33 (1979) 61—69.

4. CUPARENCU, B., ȚICȘA, I., SAFTA, L., CSUTAK, V., BĂRZU, T. și ȘANDOR, V.: *Farmacologie pentru medici*, Vol. I, Ed. Dacia, Cluj-Napoca (1977).
5. DOBRESCU, D.: *Farmacodinamie*, Ed. didactică și pedagogică, București (1978).
6. GOLDSTEIN, A., ARONOV, L. și KALMAN, S. M.: *Principles of drug action: The basis of pharmacology*, Ed. II, John Wiley and Sons, New York, London, Sydney, Toronto (1974).
7. HOUSTON, S. B.: *Metabolism during absorption*, *Pharmacy International*, 2 (1981) 37—40.
8. LEUCUȚA, S.: *Introducere în biofarmacie*, Ed. Dacia, Cluj-Napoca (1975).
9. NORRBY, R.: *Pharmacokinetic aspects on the treatment of infections in the central nervous system*, *J. Antimicrob. Chemother.*, 5 (1979) 630—632.
10. POP, S.: *Curs de farmacodinamie*, Partea generală, Litografia IMF, Cluj-Napoca (1970).
11. ROUTLEDGE, P.A. și SHAND, D. G.: *Presystemic drug elimination*, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 19 (1979) 447—469.
12. STELLA, V.: *Pro-drugs: An overview and definition*, in *Pro-drugs as novel drug delivery systems* (Ed., T. Higuchi și V. Stella) ACS. Symposium, series 14, Washington (1975) 1—116.
13. STROESCU, V.: *Farmacologie clinică*, ed. II-a, Ed. medicală, București (1977).
14. VOICU, V. și OLINESCU, R.: *Mecanisme enzimatică în farmacodinamie*, Ed. științifică și enciclopedică, București (1977).
15. WILKINSON, G. R.: *Pharmacokinetics of drug disposition: Haemodynamic considerations*, *Ann. Rev. Pharmacol.*, 15 (1975) 11—29.



## 4. MODULAREA STRUCTURII CHIMICE PENTRU DEPĂȘIREA BARIERELOR PSIHOLOGICE

Problema cooperării bolnavului reprezintă una dintre cele mai importante aspecte implicate în asigurarea eficienței tratamentului medicamentos. Gustul amar, neplăcut, ulcerogenitatea, iritabilitatea sau senzația de durere la administrarea parenterală sînt cauze frecvente de neacceptare a tratamentului, atît la adulți cît mai ales la copii. În afara procedeelor farmaco-tehnice de înlăturare a dezavantajelor menționate se remarcă în ultimul timp preocupări privind optimizarea substanțelor medicamentoase sub raportul acceptării psihologice, prin modulări ale structurii chimice.

### 4.1. OPTIMIZAREA GUSTULUI

Preocupările pentru optimizarea gustului au vizat două aspecte mai importante: prospectarea unor edulcoranți necalorigeni superiori și înlăturarea gustului amar al unor substanțe medicamentoase, destinate uzului oral.

#### 4.1.1. RELAȚIA STRUCTURA-GUST

Gustul reprezintă o combinație complexă de senzații, incluzînd simțul gustativ, olfactiv, tactil și răspunsul la stimulii de temperatură: rece sau cald. În prezent, se apreciază că există patru senzații gustative fundamentale: dulce, sărat, acru și amar, celelalte, iute și arzător, fiind considerate combinații ale celor patru gusturi fundamentale [39].

Încercările de a corela gustul substanțelor cu structura datează încă din 1905, cînd STERNBERG [cit. 46] menționează prezența particulară a unor atomi sau grupe de atomi responsabile de existența proprietăților sapide: dulcigenice (polioli, aminoacizi), amarogenice (derivați polinitroaromatici, acizi nitrosul-

fonici) acidogenice (acizi carboxilici și sulfonici). La aceste constatări se adaugă faptul că grupările menționate: OH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub> etc. singure nu sînt suficiente pentru a imprima calitățile sapide, ele trebuie să fie combinate într-un mănunchi de grupe funcționale, o constelație moleculară favorabilă definită grupă sapoforică [8].

Pornind de la observația că în seria omoloagă a derivaților polihidroxilici are loc o modificare a proprietăților gustative [8] de la dulce (etilenglicol), prin puțin dulce (propilenglicol) la amar (hexametilenglicol) s-a stabilit că acest comportament se datorește următorilor doi factori:

- ascendența în seria omoloagă este însoțită de o scădere a hidrosolubilității compușilor, sub pragul de percepție a gustului și
- prezența grupărilor sapoforice devine semnificativă numai în cazul termenilor inferiori ai seriei și apare mai puțin semnificativă în cazul termenilor superiori [10.]

O atenție deosebită a fost acordată în special relației structură chimică-gust pentru substanțele sapide cu gust dulce și amar [8; 9; 10; 23; 29; 39; 46]. Interesul pentru studiul substanțelor dulci este motivat prin necesitatea crescîndă de edulcoranți hipocalorici și de observațiile din ultimii ani care au atras atenția asupra potențialului nociv al edulcoranților clasici: zaharina și ciclamatul [9; 23; 48].

Utilizarea largă a edulcoranților necalorigeni, adeseori comercializați sub forma unor preparate dietetice impune respectarea următoarelor condiții [10]: a. să posede un gust plăcut, pe cît posibil asemănător cu cel al zaharozei, care să nu fie însoțit de proprietăți sapide secundare; b. să posede proprietăți fizico-chimice avantajoase aplicării lor în elaborarea unor produse farmaceutice sau alimentare cum ar fi: solubilitatea satisfăcătoare în apă, stabilitatea termică sau față de agenți fizico-chimici; c. lipsa totală a efectelor nocive și d. obținerea lor la un cost de producție acceptabil, competitiv cu cel al altor edulcoranți deja oficializați.

Datorită faptului că nici unul dintre edulcoranții sintetici obținuți pînă în prezent nu corespunde dezideratelor menționate, prospectarea unor edulcoranți superiori rămîne în actualitate. În acest scop descifrarea unor legități a fost destul de dificilă, întrucît edulcoranții cunoscuți, descoperiți întîmplător, diferă foarte mult din punct de vedere chimic, făcînd parte din cca 30 de clase de substanțe [10]. Cîțiva compuși reprezentativi sînt prezentați în fig. 4.1 [36].

În prospectarea unor molecule „dulci” au adus o contribuție substanțială SCHALLENBERGER și ACREE [36], care stu-



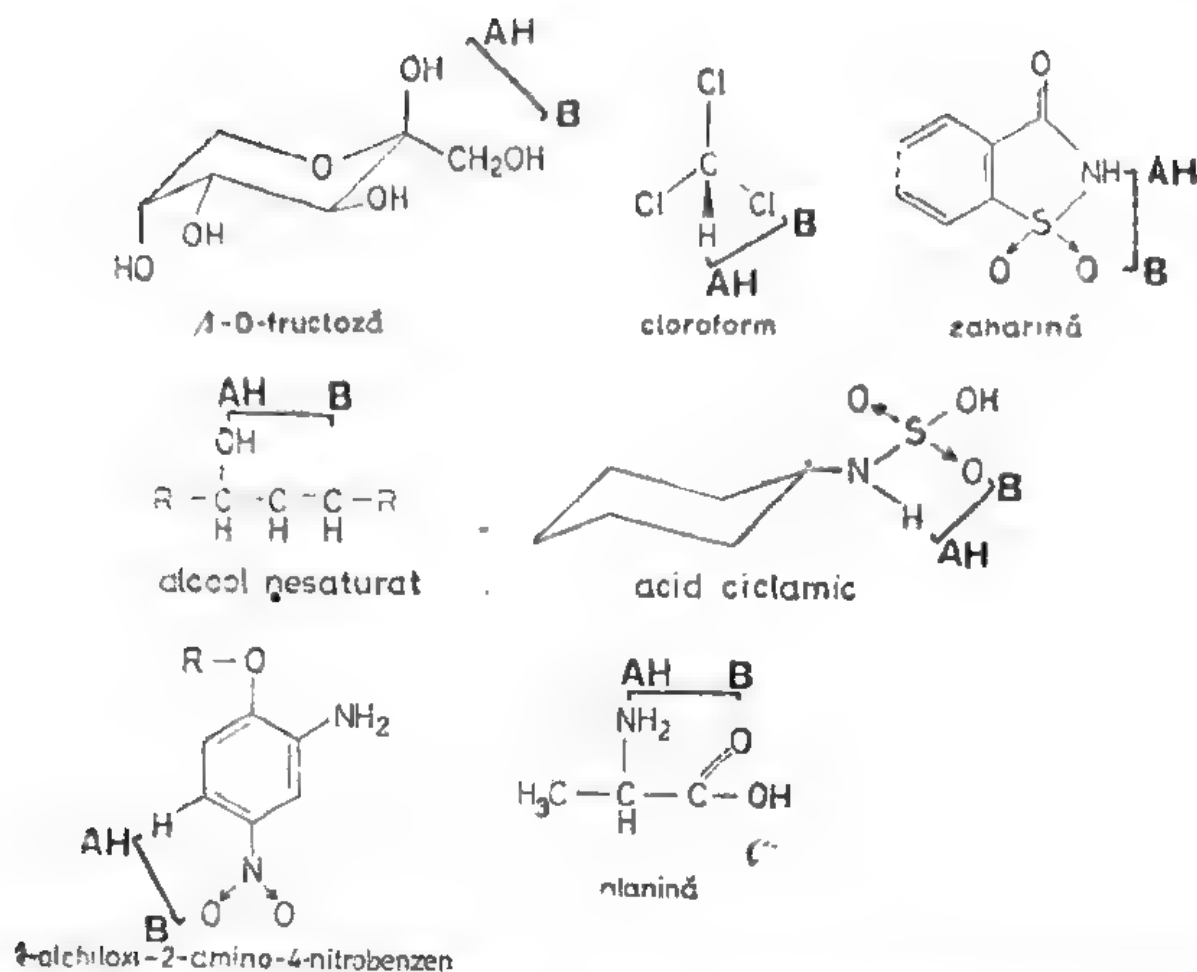
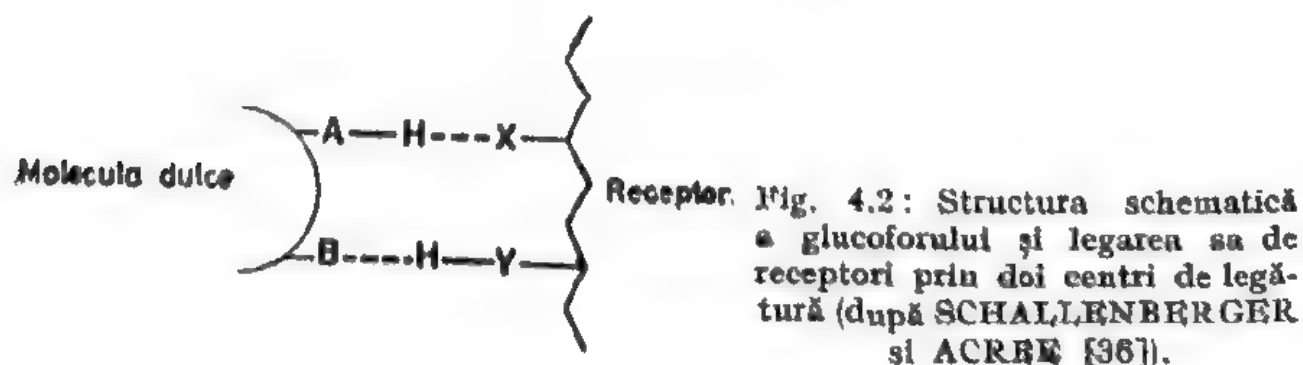


Fig. 4.1: Substanțe cu proprietăți sapide dulci (după SCHALLENBERGER și ACRÉE [36])

diind substanțe cu gust dulce, aparținând unor clase chimice foarte diferite prezentate în fig. 4.1, au reușit să pună în evidență câteva elemente structurale comune și anume existența unei grupări AH donoare de protoni și a unei grupări B acceptoare a protonului, situate la o distanță de 2,5—4 Å, distanță optimă pentru realizarea unei legături reversibile cu receptorul de gust, pe suprafața căruia apar la distanțele respective aceleași elemente structurale (fig. 4.2).

Această condiție structurală indispensabilă s-a dovedit totuși insuficientă, deoarece conferirea gustului dulce este tribu-



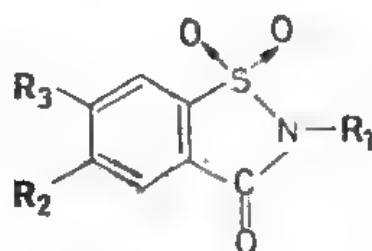
tară unor factori mai complecși, în care este implicată polaritatea moleculei, influența efectelor electronice și sterice.

Modulările structurale efectuate asupra moleculei de zaharină au condus la rezultate foarte interesante prezentate în tabelul 4.1. Din tabel reiese că substituirea hidrogenului imidic, cu alchili scurți (4. Ic—4. Ig) duce la compuși insipizi, fapt explicabil prin aceea că alchilarea anulează condiția structurală necesară imprimării gustului dulce (grupul AH din teoria lui SCHALLENBERGER). În cazul compușilor 4.Ih—4.In, deși hidrogenul imidic este conservat, gustul se menține sau dispăre, în funcție de natura unor substituiri efectuate pe nucleul fenil. Este interesantă de relevat contribuția halogenilor, grefați în poziția 6, care în funcție de greutatea atomică modifică gustul moleculei părinte trecând de la dulce prin dulce amar la net amar în cazul derivatului iodurat.

HAMOR [19] încearcă să explice acest comportament al derivaților de zaharină prin efectele inductive și de rezonanță

Tabelul 4.1

Relația structură-gust în seria unor derivați ai zaharinei  
(după HAMOR [19]).



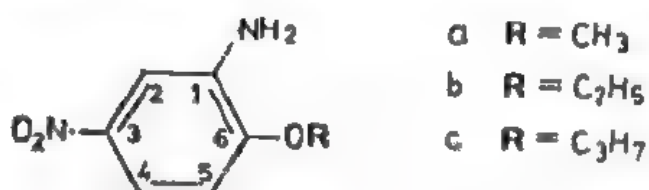
41

Compus	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Gust
a	H	H	H	dulce
b	Na	H	H	dulce
c	CH <sub>3</sub>	H	H	lipsit de gust
d	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	lipsit de gust
e	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> Br	H	H	lipsit de gust
f	nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H	lipsit de gust
g	iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H	lipsit de gust
h	H	NO <sup>+</sup>	H	amar
i	H	NH <sub>2</sub>	H	lipsit de gust
j	H	H	NO <sub>2</sub>	slab dulce urmat de amar
k	H	H	F	dulce
l	H	H	Cl	dulce, amar
m	H	H	Br	dulce, amar
n	H	H	I	amar



exercitate de substituenții care modifică aciditatea relativă a zaharinei sau capacitatea de transformare a formei lactamice în forma lactimică, responsabilă de gustul dulce. Alte cercetări constând în derivatizarea zaharinei la bază Mannich bioreversibilă, relevă menținerea gustului dulce [49].

Studiile efectuate în seria unor o-alcoxi-m-nitroaniline (4.II) cu gust dulce au relevat dependența gustului dulce de lungimea catenei alchil și calitățile deosebite ale derivatului n-propoxi (4.IIc) a cărei capacitate edulcorantă cu un indice de 4100 față de zaharoză, luată ca unitate, depășește cu mult pe aceea a zaharinei de 200—700, sau a dulcinei, de 70—350 [46].



4.II

Studiile abordate de FERGUSON și CHILDERS [15], în aceeași serie a m-nitroanilinelor substituite, relevă importanța poziției substituentului pe nucleu. Prezența sa în poziția orto față de gruparea aminică și para față de gruparea nitro condiționează gustul dulce. (4.III). Situată în alte poziții (4.IV) conduce la pierderea gustului dulce (tab. 4.2). Diferențele de gust ale acestor izomeri s-au atribuit proprietăților fizico-chimice. În vederea stabilirii unor parametri de corelare s-au ales: constanta de aciditate [27], constanta de hidrofobicitate [12] și spectrele electronice [15].

Determinarea constantei de aciditate [27] în seria m-nitroanilinelor substituite relevă posibilitatea de corelare evidentă a gustului dulce cu acest parametru. Derivații o-substituiți cu un  $pK_a$  mai scăzut decât al derivaților p-substituiți manifestă gust dulce (tab. 4.2).

Corelări semnificative între gustul dulce, constanta de aciditate și hidrofobicitatea moleculei (tab. 4.3) s-au stabilit prin utilizarea constantelor de substituent  $\sigma$  Hammett și  $\pi$  Hansch pe baza următoarelor ecuații [12]:

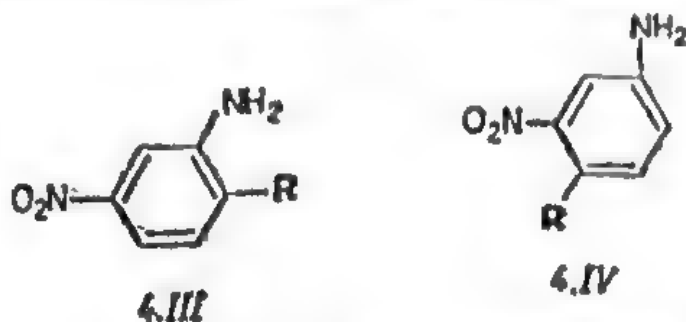
$$\log RS = 1,214 \pi + 1,070 \quad 0,766(r) \quad 0,476(s) \quad \text{ec. 4.1}$$

$$\log RS = 1,610 \pi - 1,831 \sigma + 1,729 \quad 0,936(r) \quad 0,282(s) \quad \text{ec. 4.2}$$

$$\log RS = 0,119 \pi + 1,485 \pi - 1,848 \sigma + 1,742 \quad 0,936(r) \quad 0,3086(s) \quad \text{ec. 4.3}$$

Tabelul 4.2

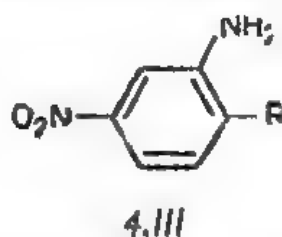
Relația dintre poziția substituentului, valorile  $pK_a$  și gustul unor m-nitroaniline substituite (adaptat după FERGUSON și CHILDERS [15] și LAWRENCE și FERGUSON [27]).



R	$pK_a$	Gust dulce relativ (zaharoză = 1)	$pK_a$	Gust dulce relativ (zaharoză = 1)
H	2,54	40		
OCH <sub>3</sub>	2,49	167	3,36	insipid
CH <sub>3</sub>	2,30	298	2,86	insipid
F	1,09	40	2,36	insipid
Cl	0,64	375	1,94	insipid
Br	0,52	715	1,80	insipid

Tabelul 4.3

Corelarea intensității gustului dulce cu constanta de hidrofobicitate în seria m-nitroanilinelor substituite (după DEUTSCH și HANSCH [12])



R	$\sigma$	$\pi$	log RS		$\Delta \log RS$
			obs.	calc.	
H	0	0	1,602	1,723	-0,127
OCH <sub>3</sub>	-0,27	0,02	2,519	2,192	0,327
OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-0,24	0,48	3,146	2,942	0,205
OC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-0,24	0,98	3,693	3,746	-0,047
Cl	-0,23	0,71	2,602	2,451	0,151
Br	-0,23	0,86	2,903	2,693	0,120
I	-0,28	1,20	3,097	3,149	0,052
CH <sub>3</sub>	-0,17	0,56	2,519	2,942	0,424



- $RS$  = răspuns sapid  
 $\pi$  = constanta de hidrofobicitate  
 $\sigma$  = constanta Hammett  
 $r$  = coeficient de corelare multiplă  
 $s$  = deviația standard

Din examinarea tabelului 4.3 se desprinde importanța deosebită a constantei de hidrofobicitate, care sugerează implicarea unei suprafețe de legătură hidrofobă cu receptorul.

FERGUSON și CHILDERS [15] au încercat să stabilească de asemenea unele corelări ale acestor compuși cu spectrele electronice pe baza clasificării benzilor de absorbție din punctul de vedere al tranzițiilor electronice posibile în aceste molecule. Cu o semnificație deosebită se înscrie prima bandă primară situată la 280 nm care poate fi asociată cu rezonanța  $\pi-\pi$  a nitroanilinelor. Această bandă este prezentată în cazul derivaților substituiți în poziția para față de gruparea nitro: ea lipsește sau e deplasată spre lungimi de undă mai joase, având totodată o intensitate mult mai scăzută în cazul derivaților substituiți în poziția orto față de gruparea nitro. Acest comportament se poate interpreta pe baza coplanarității necesare grupării nitrofenil de a participa la interacțiunile electronice responsabile pentru această bandă.

Implicații semnificative în legătură cu receptorul de gust prezintă configurația moleculei, stereospecificitatea sa (Tabelul 4.4) Studiile efectuate de KIER [23], în seria aminoacizilor, relevă prezența gustului dulce pentru reprezentanții seriei D spre deosebire de izomerii L, care sînt lipsiți de gust sau amari cu excepția alaninei. Această constatare atestă insuficiența celor doi centri de legătură postulați de teoria AH/B a lui SCHAL-

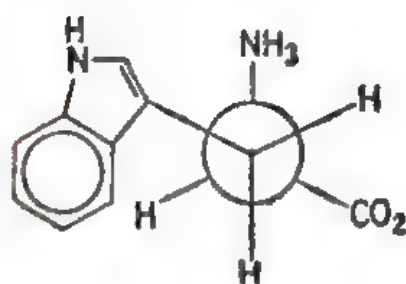
Tabelul 4.4

Influența factorilor steriei asupra proprietăților sapide în seria aminoacizilor (după KIER [23])

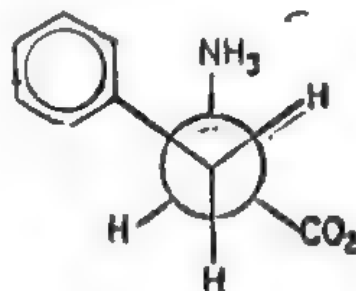
Aminoacid	Izomer L	Izomer D	Aminoacid	Izomer L	Izomer D
Triptofan	amar	dulce	Izoleucina	fad	fad
Penilalanina	amar	dulce	Lizina	fad	fad
Histamina	amar	dulce	Prolina	fad	fad
Tirozina	amar	dulce	Serina	fad	fad
Leucina	amar	dulce	Treonina	fad	fad
Alanina	dulce	amar	Valina	fad	fad
Arginina	fad	fad	Cisteina	sulfuros	sulfuros
Acid aspartic	fad	fad	Acid glutamic	specific	—
			Metionina	sulfuros	sulfuros

LENBERGER [36] și necesitatea prezenței unui al treilea centru de legătură, care potrivit calculelor se situează la o distanță de 3,5 Å de A și 5,5 Å de B (fig. 4.3). Această reprezentare a glucoforului a fost posibilă după prealabila precizare a conformațiilor preferate ale unor aminoacizi: triptofan, fenilalanina, histidina și leucina în care s-a considerat fixă poziția grupării comune  $H_2N-CH-COOH$ . În această conformație moleculele de aminoacizi prezintă câțiva centri deosebit de bogați în electroni susceptibili de a fi implicați într-un atac electrofil sau în formarea unor complecși cu transfer de sarcină, capabili să participe la interacțiunea cu receptorul. Acești centri sînt reprezentați prin poziția 2 a nucleului indolic [16] din structura triptofanului, poziția orto de pe nucleul aromatic al fenilalaninei [11], poziția 4 de pe nucleul imidazolic al histidinei și una din grupările metil ale leucinei (fig. 4.4 și fig. 4.5).

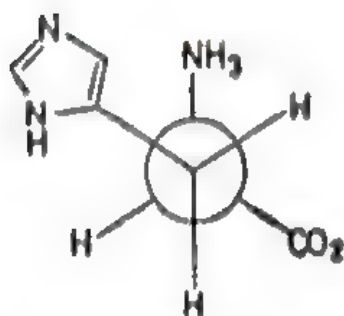
Fig. 4.3: Reprezentarea glucoforului prin trei centri activi (cit. KIER [23])



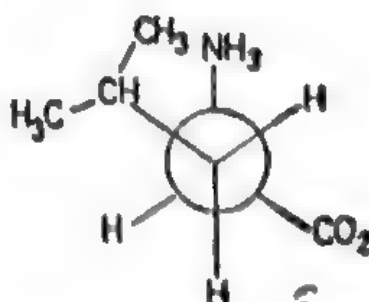
triptofan



fenilalanină



histidină



leucină

Fig. 4.4: Conformații preferate ale L-aminoacizilor cu gust dulce (cit. KIER [23]).





Fig. 4.5: Centrul cu densitate electronică mărită din moleculele unor aminoacizi (cit. KIER [23]).

Izomerii I, care nu pot corespunde acestor cerințe structurale nu posedă gustul dulce.

Una dintre problemele ivite în cursul cercetărilor consacrate obținerii edulcoranților sintetici a fost aceea a depistării existenței simultane și a unui gust amar, secundar, însoțitor. Coexistența gustului dulce și amar la aceeași moleculă poate fi sesizată chiar și în cazul zaharinei, la care prima senzație de intens dulce este urmată de perceperea ulterioară a unui gust amar. Această dualitate a gustului unei substanțe este legată de factorii structurali, în special de factorii stereospecifici. Știut fiind faptul că receptorii pentru gustul amar sau dulce sînt activați de factori structurali similari [45] nu apare exclusă posibilitatea ca molecule foarte asemănătoare sau chiar aceeași moleculă să genereze unul sau ambele tipuri de senzații.

În scopul *design*-ului unor molecule cu gust net, neechivoc, în ultimul timp s-au implicat unele metode de calcul, care au la bază analiza discriminatorie.

O aplicație a analizei discriminatorii a fost efectuată de KIER [24] asupra unor aldoxime (4.V) stabilind intensitatea gustului lor și rata contribuției relative dulce-amar. Prin calcul s-a stabilit cea mai bună funcție discriminatorie liniară, utilizînd doi indici variabili de conexiune moleculară  $^1x$  și  $^4x_p$  care, alături de coeficienților din ecuația de mai jos, descriu două caracteristici structurale, determinante pentru ca o moleculă să posede gust dulce sau amar:

$$y = 1,21 \ ^1x - 3,88 \ ^4x_p \quad \text{ec. 4.4}$$

De asemenea s-a stabilit valoarea critică:  $y = -3,27$ .



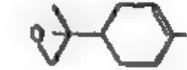






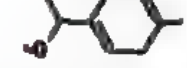
Indicele de corelare conectiv a gustului cu parametri investigați fiind de 85% după cum reiese din tabelele 4.5 și 4.6 a stimulat extinderea cercetărilor în vederea prospectării unor compuși cu gust dulce sau amar, din aceeași serie. S-a constatat că derivații (4.V<sup>III</sup>a—c) și (4.V<sup>III</sup>e) au prezentat, în concordanță cu calculele, gust dulce; pentru compusul (4.V<sup>III</sup>d), rezultatul a fost echivoc:  $y = y^*$ . Compușii (4.V<sup>III</sup>f—i) au fost încadrați în categoria amar. Pentru compusul (4.V<sup>III</sup>g), calculele nu au permis o evaluare corectă (tab. 4.7). Rezultatele încura-

Tabelul 4.3

Aplicarea analizei discriminatorii la aldoxime dulci (după KIBR [24]).



4.VI

Compu- sul 4.VI	R	Intensitatea gustului comparativ cu zaharoza	Raport % dulce/amar	$1^*$	$4^*p$	$y - y^*$
a		370	60/25	5,736	2,552	0,32
b		1150	50/10	5,364	2,337	0,70
c		50	65/10	6,244	2,965	-0,67
d		55	48/7	3,932	1,707	1,41
e		55	40/16	4,432	1,884	1,33
f		136	65/7	6,274	2,788	0,05
g		200	70/3	4,432	1,884	1,33
h		500	78/3	4,826	2,026	1,25
i		225	90/2	5,864	2,625	0,18
j	 4.VI	300	92/1	6,271	2,788	0,05

jatoare ale acestui studiu sugerează că indicii de conexiune moleculară pot codifica suficiente informații despre influența structurii asupra categoriei de gust, în seria ciclohexilaldoximelor. De asemenea studiul prezintă o importantă valoare teoretică, prin modul de abordare a problemelor în vederea unei posibile separări a gustului amar, din moleculele care candidează pentru a fi utilizate în perspectivă drept edulcoranți necalorigeni.


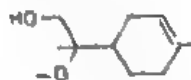

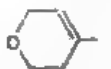
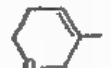
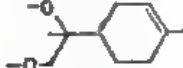
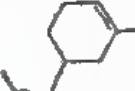
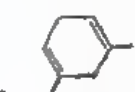


Numeroase cercetări privind relația structură—gust au fost consacrate și prototipului de substanță amară (chinina). Studiată din punct de vedere configurativ cu ajutorul modelelor Drei-



Aplicarea analizei discriminantelor la aldohime amare (după KIER [24])



4.VII

Compu- sul 4.VII	R	Intensitatea gustului com- parativ cu zaharoza	Raport % dulce/amar	$1x$	$4xp$	$y - y^*$
a		4	6/70	7,098	3,489	- 1,67
b		11	4/93	7,158	3,384	- 1,19
c		30	5/73	6,598	2,930	-0,11
d		1,5	0/50	4,432	1,884	1,33
e		2	2/65	4,432	1,884	1,33
f		50	0/70	7,658	3,797	-2,19
g		28	2/52	6,274	2,853	-0,20
h		140	0/75	5,864	2,743	-0,27
i		92	0/67	6,274	2,853	- 0,20
j		320	0/50	5,398	3,240	-2,77

ding s-a relevat importanța configurației C<sub>9</sub> pentru gustul amar: în configurația preferată, substituentul hidroxil fiind situat deasupra nucleului chinolinic și restul chinuclidinic în spatele planului nucleului chinolinic. Reducerea, oxidarea sau chiar esterificarea hidroxilului secundar din poziția C<sub>9</sub> este urmată de diminuarea gustului amar [37].

Observațiile efectuate atât în seria derivaților de zaharină, a meta-nitroanilinelor substituite și a aminoacizilor, au permis formularea unor concluzii potrivit cărora gustul dulce sau amar

Tabelul 4.7

Prevederea gustului cu ajutorul analizei discriminatorii la aldoxime  
(după KIER [24]).



4.VIII

Compu- sul 4.VIII	R	Intensitatea gustului com- parativ cu zaharoza	Raport % dulce/amar	$[\alpha]$	$[\alpha]_D$	$y - y^*$
a		90	50/15	4,432	1,884	1,32
b		80	50/20	6,274	2,788	0,05
c		52	53/22	5,864	2,625	0,18
d		24	39/9	5,364	2,519	0,00
e		40	55/5	3,308	0,697	4,568
f		10	0/36	5,236	2,528	-0,20
g		175	14/34	5,364	2,444	0,28
h		10	0/38	7,958	3,593	-1,04
i		8	4/18	6,037	2,725	-0,01

este dependent de izomeria de poziție sau spațială. Aceste diferențe structurale minore au permis elaborarea unei ipoteze pe baza căreia se admite existența unor receptori gustativi comuni. În sprijinul acestei ipoteze, vin cercetările lui KUBOTA și KUBO [26] care, utilizând modelele Dreiding, pentru studiul corelării calitative între gustul amar și efectele sterice, identifică prezența unităților  $AH/B$  asemănătoare celor descrise de SCHALLEN-BERGER, situate însă la o distanță de 1,5 Å. Această condiție structurală garantează formarea unei legături intramoleculare de hidrogen, legată indisolubil de calitatea amar. În cazul sub-



stanțelor dulci distanța fiind de 2,5–4 Å, asemenea legături nu sînt posibile; mai mult chiar s-a constatat în cazul glucidelor o scădere a intensității gustului dulce, în funcție de creșterea numărului de legături de hidrogen intramoleculare. În concluzie, se poate afirma că răspunsul biologic este dependent de măsura în care substanța respectivă este susceptibilă de a forma legături intramoleculare (amar) sau intermoleculare (dulce) [17]. Această constatare explică de altfel și cauzele pentru care în unele situații una și aceeași substanță prezintă proprietăți gustative duale, percepîndu-se inițial gustul dulce, urmat apoi de perceperea unui gust amar, mai mult sau mai puțin persistent.

#### 4.1.2. REDUCEREA GUSTULUI AMAR

Studiul substanțelor amare din punct de vedere farmaceutic prezintă un interes deosebit, în special, sub raportul posibilităților de mascare a gustului neplăcut. În afara rezolvării acestei probleme prin asocierea unor corective de gust, în ultimul timp se remarcă din ce în ce mai mult tendința obținerii unor *pro-drug*-uri reprezentate prin molecule de transport inerte din punct de vedere gustativ sau cu gust plăcut, facultativ inerte și din punct de vedere farmacologic, dar care, în organism, pun în libertate substanța părinte sub formă activă. Una din principalele căi de modulare a gustului se bazează pe scăderea solubilității în apă a compuşilor respectivi sub pragul de identificare a gustului amar. În acest scop, s-au abordat derivați bioreversibili, săruri greu solubile și rezinați.

##### 4.1.2.1. DERIVAȚI BIOREVERSIBILI

Înlăturarea gustului amar prin abordarea derivaților bioreversibili s-a promovat în cazul substanțelor polare cu grupări hidroxil, carboxil, amină, sulfonamidă, solubile în apă, care s-au transformat în compuși greu solubili de tip ester, eter, amidă  $N_1$ -acilsulfonamidă. Toți acești compuși trebuie să corespundă următoarelor cerințe: [39]

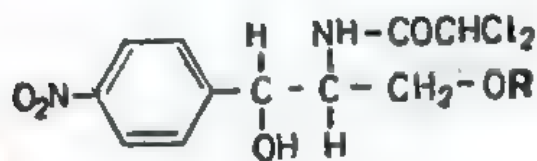
1. Să scadă solubilitatea compusului părinte sub limita de percepere a gustului amar;
2. Să fie rezistenți la acțiunea hidrolitică a enzimelor salivare din cavitatea bucală peste 30 sec.;
3. Să fie hidrolizați după absorbție pe parcursul tractului gastrointestinal sau a circulației sistemice, pentru a pune în

libertate total compusul părinte în vederea exercitării plenare a efectului biologic, condiție majoră a derivaților bioreversibili.

Esteri lipsiți de gust ai alcoolilor medicamentoși s-au obținut utilizând ca proentități acilante resturi de acizi alchilici, în special cu catenă lungă, acizi acilglicolici, aciltioglicolici, monoesteri ai acizilor bibazici, monotioesteri ai aceluiași acizi, acid fosforos. În cazul substanțelor medicamentoase cu mai multe grupări alcoolice este posibilă esterificarea totală cu acid acetic.

Modularea de tip ester s-a aplicat în diverse procedee în special în seria antibioticelor: cloramfenicolul, eritromicina, oleanomicina, lincomicina, clindamicina care s-au dovedit foarte amare, mai amare decât chinina.

În cadrul cloramfenicolului (4.VI), rezultate bune s-au obținut prin esterificarea selectivă a alcoolului primar cu acizi grași (palmitic, stearic), acizi acilglicolici (stearoilglicolic, palmitoilglicolic, dodecanoilglicolic) [14, 47].



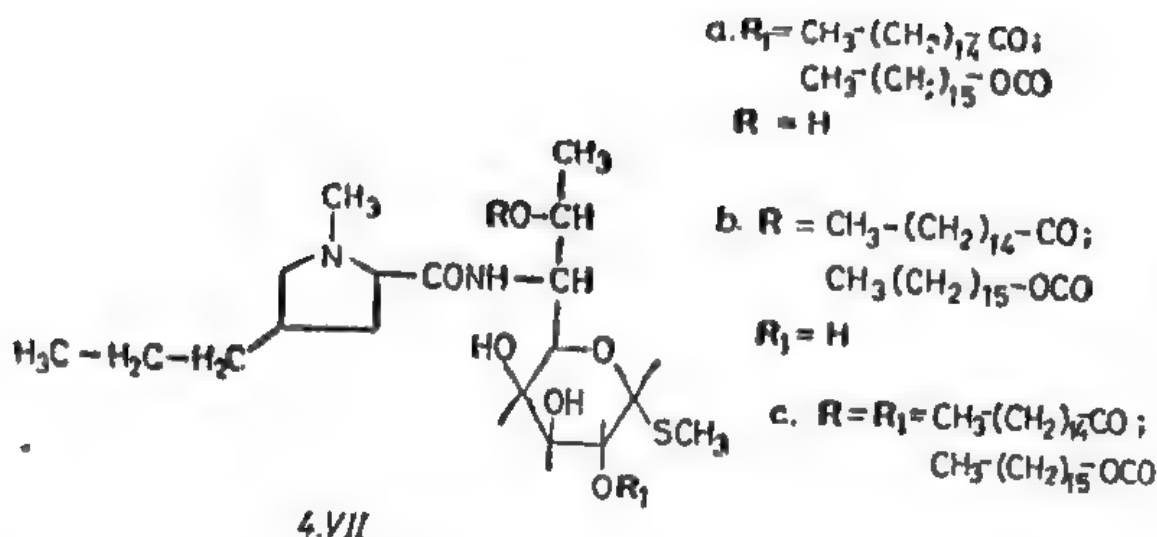
4.VI

- a.  $R = \text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14} \text{CO}$
- b.  $R = \text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16} \text{CO}$
- c.  $R = \text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16} \text{COOCH}_2 \text{CO}$
- d.  $R = \text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14} \text{COOCH}_2 \text{CO}$
- e.  $R = \text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10} \text{COOCH}_2 \text{CO}$

Esterificarea cu acizi grași conferă cloramfenicolului calități de cvasi-grăsimi, asigurând astfel o solubilitate foarte redusă sub pragul critic de percepție a gustului amar și totodată posibilitatea de scindare prin lipazele pancreatice. Esterii cloramfenicolului cu acizii grași acționează numai după hidroliză, absorbția lor fiind dependentă de viteza de scindare, iar aceasta, la rândul său, de caracterul polimorf, gradul de diviziune, forma cristalelor. Lipsa gustului amar permite administrarea lor sub formă de suspensii, granulate, pe cale orală, la copii.

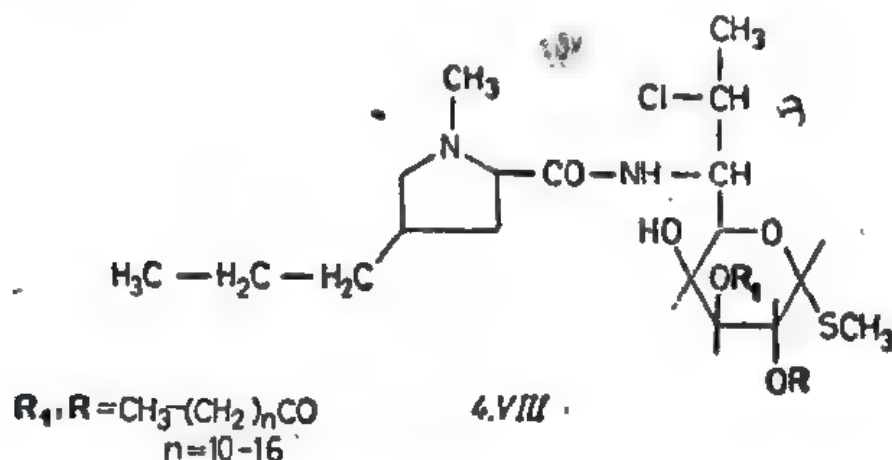
Esterificarea cu acizi grași s-a dovedit avantajoasă, de asemenea, pentru lincomicină [30, 40, 42] și clindamicină [41]. Studiile efectuate au urmărit relațiile între poziția și numărul grupărilor hidroxil esterificate, față de perceperea gustului amar, și viteza de scindare, respectiv bioreversibilitatea esterilor. În ceea ce privește gustul, el a fost anulat prin 2-acil esterii cu catenă mai lungă de 12 atomi de carbon [30]. Esterii 2-palmitic și 2-hexadecilcarbonic ai lincomicinei (4.VIIa) au prezentat o acțiune superioară, o solubilitate foarte redusă alături de avantajul de a fi stabili în suspensii apoase. Proprietăți asemănătoare





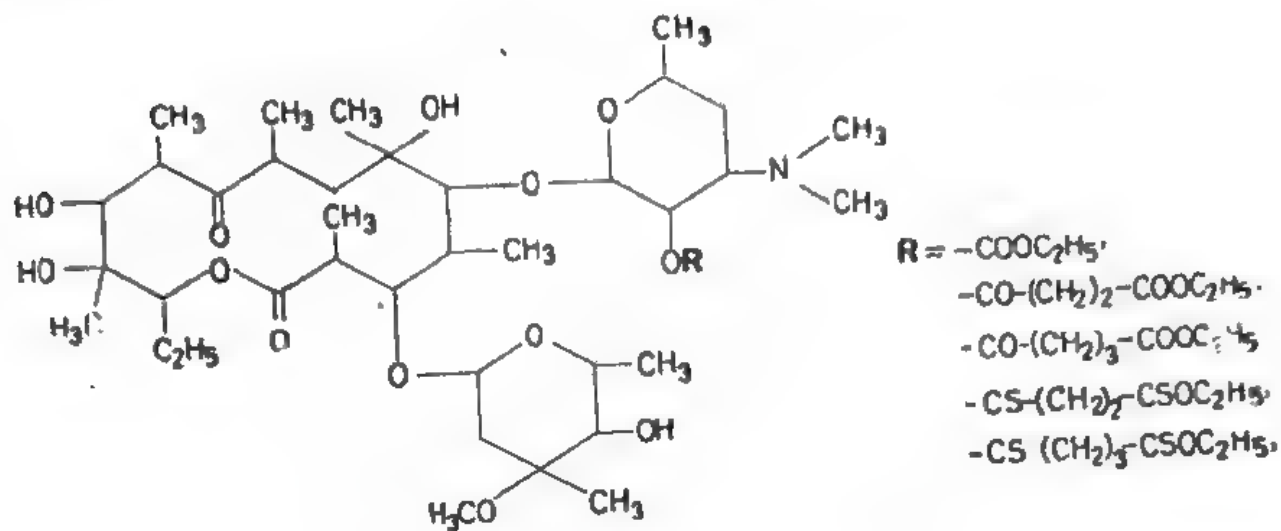
au manifestat și 7-acil-lincomicinele (4.VIIb) respective [42], ca și 2,7-diacilinaomicinele (4.VIIc) [40]. Hidroliza acestora este dependentă de poziția funcției ester (cap. 6.1.2.3.1.1.).

Derivații bioreversibili de clindamicină cu acizii grași, obținuți prin acilarea grupărilor hidroxil din poziția 2 și/sau 3, au fost lipsiți de gust și au manifestat niveluri sanguine comparabile cu cele obținute prin administrarea clindamicinei, ceea ce denotă că hidroliza are loc cantitativ (4.VIII). În funcție de lungimea catenei restului acilant, s-au stabilit corelări foarte evidente cu gustul [41].



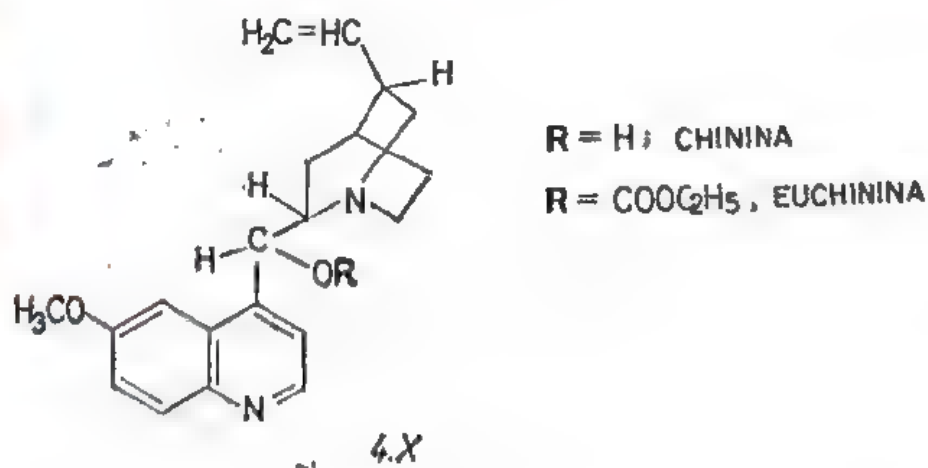
Rezultate foarte bune s-au obținut prin esterificarea eritromicinei [38] cu monoesteri ai acizilor bibazici (4.IX). Esterii 2'-alchilcarbonici, 2'-alchilsuccinici și 2'-alchilglutarici reprezintă *prodrug*-uri lipsite de gust cu proprietăți farmacocinetice optimizate (cap. 6.1.2.3.1.1) nivelele sanguine realizate fiind superioare celor obținute în urma administrării eritromicinei [38]. Un interes deosebit se acordă, recent, 2'-alchiltiosuccinatului

și 2'-alchiltioglutaratului de eritromicină [cit. 39] care, pe lângă absența gustului amar, prezintă avantajul unei stabilități ridicate în suspensie apoasă, formă farmaceutică în care se condiționează acest antibiotic, pentru uz pediatric.



4.IX

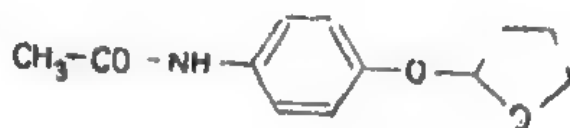
Esterificarea chininei, la gruparea oxidril de la  $C_9$ , cu resturi acilante de monoesteri ai acizilor bibazici, pentru înlăturarea gustului amar, a condus la obținerea etilcarbonatului de chinină (euchinina) ca succedaneu al chininei (4.X), preferat în medicația infantilă, bine tolerat de organism și chiar mai eficace în malarie [cit. 7, pag. 462].



Eterii ca modalitate de optimizare a gustului s-au aplicat mai rar întrucât, deși anulează gustul amar, ei se scindează mai lent. S-au promovat însă, eterii acidolabili, fenoleterii, enoleterii care se scindează sub acțiunea sucului gastric. Astfel, REPTA



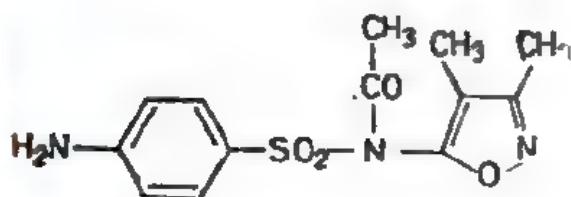
și HACK [34] sintetizează un *prodrug* al acetaminofenului prin eterificare cu 2-hidroxitetrahidropiran (4.XI), ușor scindabil în mediu acid.



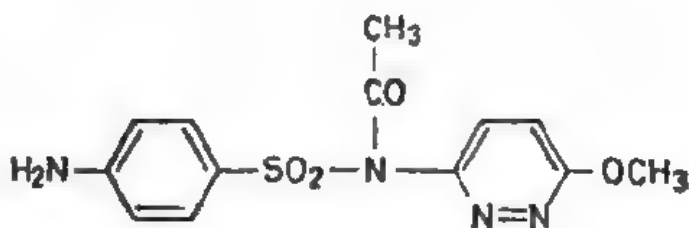
4.XI

În cazul aminelor bioactive și a sulfamidelor cu gust amar, s-a abordat acilarea care conduce la *prodrug*-uri mai puțin amare, dar legătura amidică se scindează mai lent. Această modalitate a fost promovată numai pentru prospectarea substanțelor medicamentoase cu activitate prelungită, lipsite de gust. Un exemplu este oferit de benzoilarea PAS-ului (cap. 6.2.2).

Acilarea sulfamidelor la N<sub>1</sub> respectiv la gruparea sulfonamidică, datorită grupării SO<sub>2</sub> puternic atrăgătoare de electroni, conduce la sulfamide acilate, lipsite de gust, cu scindare rapidă. N<sub>1</sub>-acilsulfamidele s-au aplicat cu succes în pediatrie sub formă de suspensii, siropuri, picături. Frecvent, se utilizează N<sub>1</sub>-acilsulfizoxazolul (4.XII) (Lipogantrisin) și N<sub>1</sub>-acetilsulfametoxipiridazina (4.XIII) (Kynex).



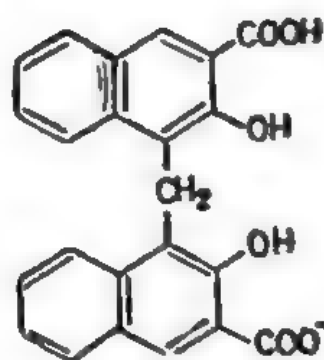
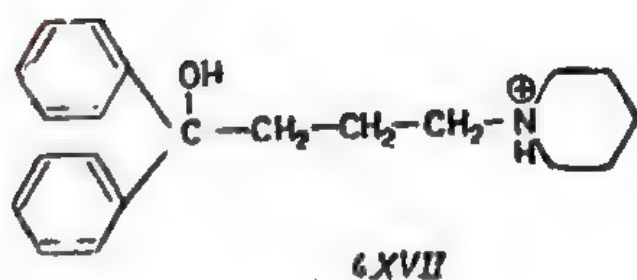
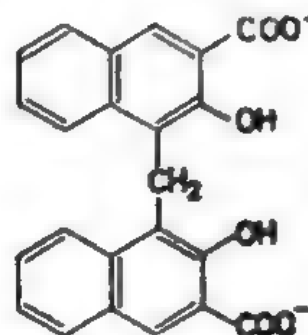
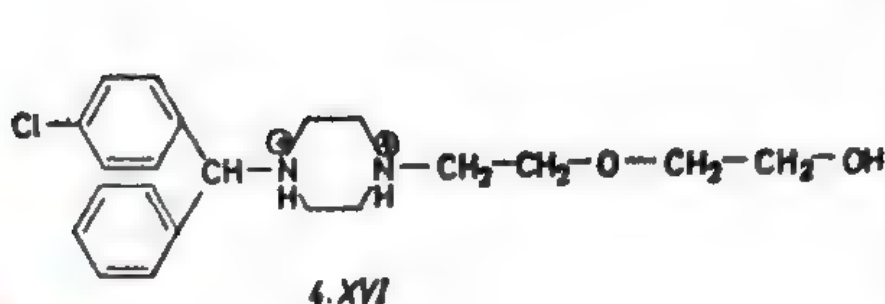
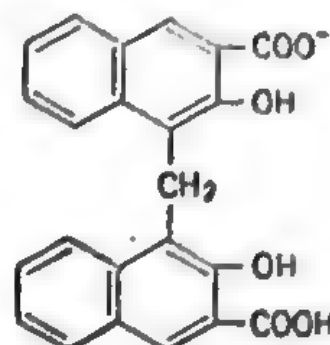
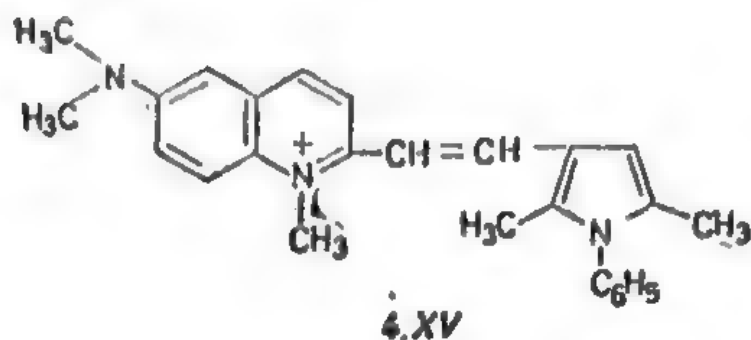
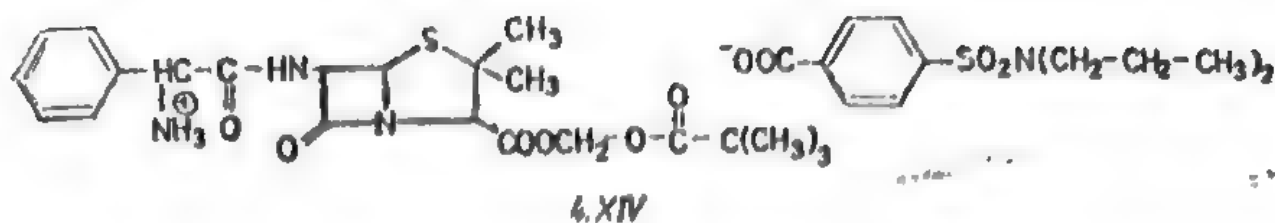
4.XII



4.XIII

#### [ 4.1.2.2. SĂRURI GREU SOLUBILE ȘI REZINAȚI

O altă modalitate de înlăturare a gustului amar constă în transformarea compușilor respectivi, în săruri greu solubile, sub limita de percepție a gustului. Astfel se utilizează sarea pivampicilinei cu probenecid (4.XIV), sărurile acidului pamoic cu pirviniul (4.XV), hidroxizina (4.XVI) sau difenidolul (4.XVII). În mod similar, formarea unor rezinați greu solubili a condus la substanțe lipsite de gust amar [2; 3]. Cercetări sistematice efectuate de KENNON și HIGUCHI [22] și de CHAUDRY și SAUNDERS [6] au precizat că utilizarea unor rășini schimbă-



toare de ioni sulfonice, anioniți puternici, permite legarea unor baze organice sub formă de compuși greu solubili, lipsiți de gust, care în tractul gastrointestinal eliberează compusul activ. În funcție de dimensiunea particulelor și tehnologia de preparare, eliberarea compusului activ poate fi rapidă sau lentă.

În tabelul 4.8 sînt prezentate unele exemple de *prodrug*-uri sau săruri sintetizate în scopul optimizării gustului.

În concluzie, studiul relației structură—gust care reprezintă una dintre preocupările mai recente și moderne ale chimiei medicamentului își propune optimizarea arsenalului dietetic și



Derivați bioreversibili și săruri utilizate în scopul anulării gustului amar (după SINKULA și YALKOWSKY [43])

Moleculă părinte	Modificarea reversibilă
Pivampicilină	sare cu probenecid
Tetraciclină	sare cu acidul 3,4,5-trimetoxi-benzoic
Propoxifen	sare cu acidul 2-naftalin-sulfonic
Oleandomicina	sare cu acidul 3,4-diclor-benzen-sulfonic
Cloramfenicol	esteri; N-oxizi
Lincomicina	ester al acidului palmitic; alfa-haloalchil ester; ester al acidului fosforic
Eritromicina	esteri ai acizilor alifatici; ester al acidului fosforic
	esteri ai acizilor alifatici; săruri

terapeutic prin găsirea unor edulcoranți hipocalorici sau a unor medicamente cu gust agreabil. Numeroasele cercetări efectuate în acest scop demonstrează necesitatea investigațiilor bazate pe criterii științifice, care permit jalonarea *design*-ului unor molecule, care să corespundă dezideratului propus.

## 4.2. RELAȚII ÎNTRE STRUCTURA CHIMICĂ A SUBSTANȚELOR MEDICAMENTOASE ȘI IRITABILITATE

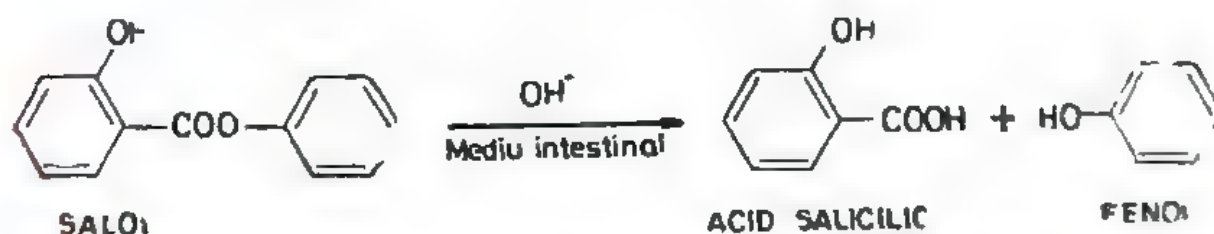
Uneori efectele principale ale unei substanțe medicamentoase pot fi însoțite de efecte secundare neplăcute datorate proprietăților iritante. În funcție de modul de administrare, aceste efecte se pot manifesta prin iritații gastrice, când se administrează oral, sau prin senzații dureroase la locul de injectare, când se administrează parenteral. Aceste dezavantaje au dat curs unor cercetări prin care s-a încercat înlăturarea proprietăților iritante prin modificări adecuate particularităților structurale ale compuşilor investigați.

### 4.2.1. REDUCEREA ULCEROGENITĂȚII

Faptul că o serie de substanțe medicamentoase pot cauza tulburări gastrointestinale, de gravitate variabilă, începînd cu gastrite banale, colici și sfîrşind cu ulcere, este bine cunoscut

de foarte mult timp. Pentru explicarea apariției acestor tulburări au fost luate în considerare, câteva mecanisme plauzibile mai importante: a. lezarea mucoasei gastrice prin contactul direct cu particulele de substanță medicamentoasă, care produc efecte localizate iritative și necrotice; b. perturbări datorate substanței medicamentoase ajunse în circulația sistemică, care stimulează creșterea secreției gastrice; c. interferarea unor mecanisme implicate în asigurarea integrității mucoasei gastro-intestinale sau a „barierei mucoase”. Menționăm în acest context că administrarea sistemică a cortizonului sau a aspirinei duce la alterarea compoziției acestei bariere, scăzându-i capacitatea de protecție.

Una dintre modalitățile cele mai vechi de înlăturare a ulcerogenității unor acizi sau fenoli, puternic caustici, a fost esterificarea, aplicată cu succes la prepararea salolului [cit. 4 pag. 196]. Administrat oral, salolul este rezistent la acțiunea sucului gastric. În mediul alcalin intestinal se descompune lent punând în libertate cele două componente: acidul salicilic și fenolul, acționând ca un antiseptic intestinal. Acest procedeu extins ulterior, în special, la prepararea unor compuși greu solubili, greu absorbabili, rezistenți la acțiunea sucului gastric este cunoscut în chimia medicamentului sub denumirea de principiul salolului [4].



Schema 4.1: Bioconversia hidrolitică a salolului (cit. BUCHI [4]).

Literatura de specialitate semnalează o serie de preocupări referitoare la reducerea ulcerogenității unor hipnotice, laxative, antihelmintice, hormoni și, mai ales, a antiinflamatorilor nesteroidici. În acest din urmă caz ipotezele de cercetare care au stat la baza prospectării unor structuri neulcerogene au avut în vedere modulări structurale prin care s-a urmărit reducerea caracterului acid considerat responsabil de efectele iritante.

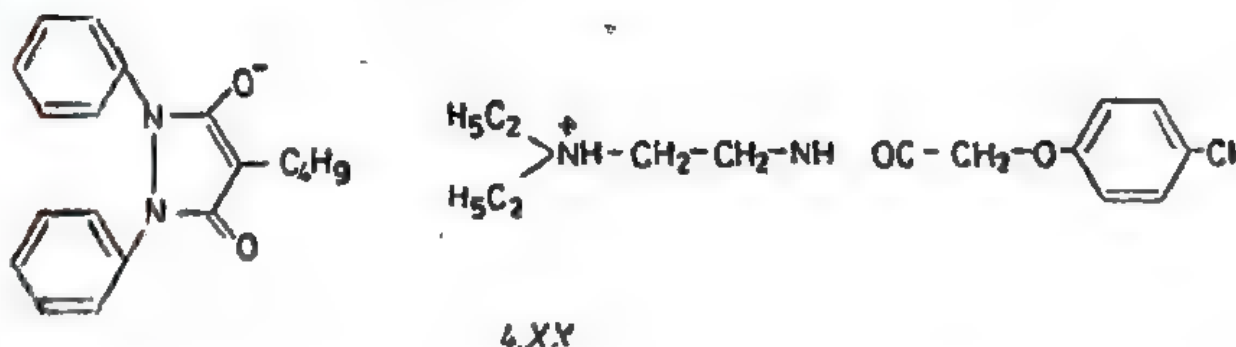
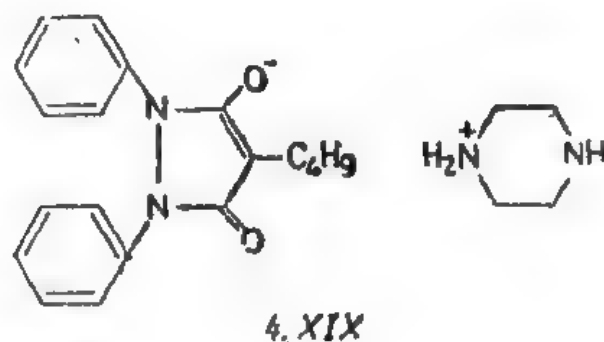
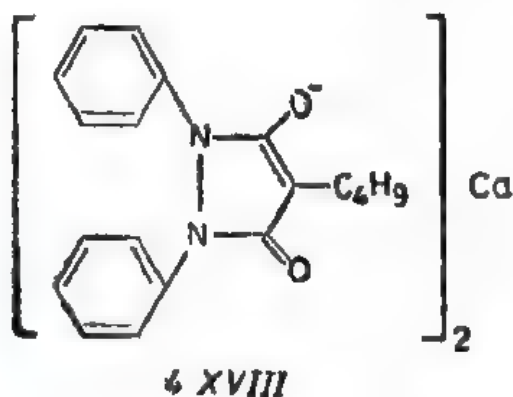
În scopul reducerii ulcerogenității substanțelor medicamentoase au fost aplicate modulări structurale constând în: obținerea de săruri; obținerea unor derivați bioreversibili prin hidroliză; obținerea unor derivați bioreversibili prin ciclizare.



#### 4.2.1.1. SĂRURI

Această modalitate simplă de reducere a caracterului iritant al unor compuși a fost aplicată cu bune rezultate. Astfel, efectele puternic iritante ale antihelminticului cu structură cianinică, clo rura de pirvinium, manifestate prin colici abdominale, grețuri, vomă, diaree au putut fi în mare măsură evitate prin prepararea sării greu solubile cu acidul pamoic (4.XV). Substanța prezintă și avantajul de a fi lipsită de gust (cap. 4.1.2.2.)

În cazul antiinflamatorilor nesteroidici cităm aplicarea acestui principiu la obținerea Kalmopirininului și Aloxipirininului, sărurile de calciu, respectiv de aluminiu ale acidului acetilosalicilic, precum și la unele săruri de fenilbutazonă. Datorită tautomeriei ceto-enolice, fenilbutazona prezintă caracter acid ( $pK_a \sim 5$ ) și poate forma săruri cu cationii anorganici sau organici. Dintre acestea s-au introdus în terapeutică sarea de calciu a fenilbutazonei (Phenylbutazon-Calcium) (4.XVIII) sarea cu piperazina (1:1) (Pyrazinobutazona) (4.XIX) și sarea cu clofexamidul (Perclusone) (4.XX).

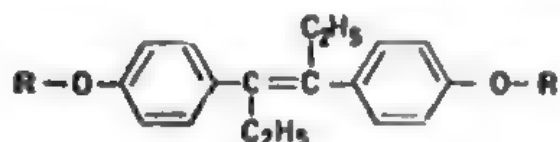


#### 4.2.1.2. DERIVAȚI BIOREVERSIBILI PRIN HIDROLIZĂ: ESTERI, AMIDE, ACIZI HIDROXAMICI, BAZE C-MANNICH

Una dintre cele mai utilizate căi de înlăturare a ulcerogenității o reprezintă *prodrug*-urile cu structură de ester, care datorită labilităților chimice și fiziologice, pot fi convertite

cu ușurință, sub acțiunea esterazelor din organism, lent dar total, la compuși activi.

Estrogenul de sinteză, stilbestrolul, poate fi administrat și oral. Proprietățile sale iritante asupra mucoasei gastrice manifestate prin senzația de greață sau chiar vomă, au putut fi evitate prin esterificarea celor doi hidroxili fenolici (4.XXI).



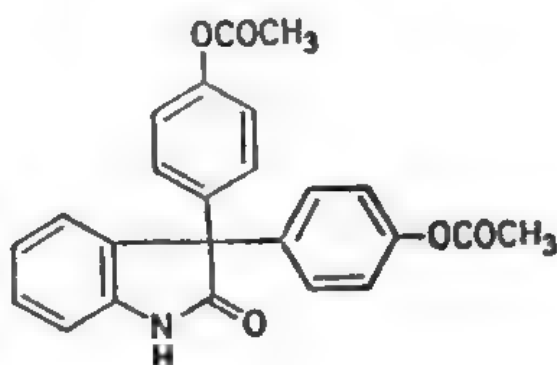
4.XXI

R = H (DIETILSTILBESTROL)

R = OCH<sub>3</sub>, OC-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OC-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH<sub>3</sub>

ESTERI NERITANȚI AI DIETILSTILBESTROLULUI

Bis-p-hidroxifenil-isatina, datorită celor două grupări fenolice libere, prezintă proprietăți iritante manifestate prin greață și diaree însoțite de colici puternice. Prin esterificare cu acidul acetic se obține isacenul (4.XXII) un *prodrug* care, în mediul alcalin intestinal pune în libertate cantități mici de compus părinte, exercitând numai o ușoară iritare a mucoasei intestinale, favorizând astfel peristaltismul și instalarea proprietăților laxative.

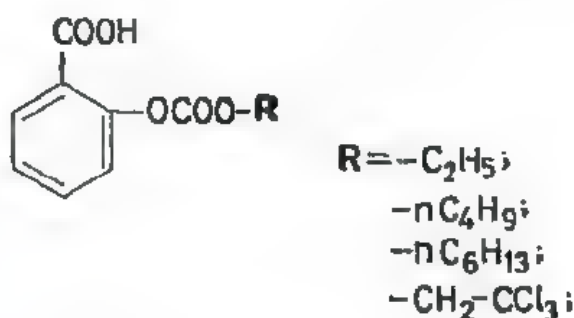


4.XXII

Proprietățile iritante asupra mucoasei gastrice ale tuturor antiinflamatorilor nesteroidici sînt bine cunoscute și înlăturarea lor a intrat în sfera preocupărilor a numeroși cercetători. Prezența unor grupuri funcționale acide a sugerat ideea blocării lor bioreversibile pentru descreșterea iritației gastro-intestinale. Deși acțiunea iritativă a antiinflamatorilor nesteroidici nu este datorată în exclusivitate unui mecanism local, știut fiind faptul că, unii dintre acești antiinflamatori administrați chiar parenteral promovează ulcerarea, totuși s-a considerat că orice modulare structurală menită să diminueze caracterul iritant poate fi favorabilă.



DITBERT și colab. [13] au sintetizat o serie de esteri carbonici ai acidului salicilic (4.XXIII), a căror acțiune a fost comparată cu cea a aspirinei. Rațiunea alegerii esterilor carbonici s-a datorat faptului că aceștia sînt rapid hidrolizați *in vivo*, posedă proprietăți hidrofobe satisfăcătoare, care permit absorbția și distribuția pe o suprafață mai mare a tractului gastrointestinal și că, prin această repartizare mai largă contribuie la reducerea localizării, implicit a iritabilității. Esterii carbonici obținuți au fost studiați sub raportul proprietăților fizico-chimice: solubilitate, coeficient de partiție, rată de hidroliză la pH 7,4 și 12 sau sub acțiunea enzimelor plasmatică umane, a pseudocolinesterazei umane și alfa-chimotripsinei. Rezultate promițătoare s-au obținut cu hexilcarbonatul acidului salicilic care, comparativ cu aspirina, manifestă o toxicitate și ulcerogenitate mult mai scăzută.

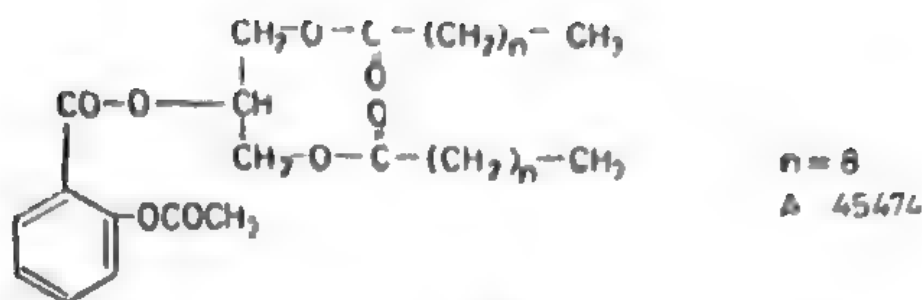


#### 4.XXIII

În ciuda eforturilor considerabile depuse în scopul obținerii unor antiinflamatori nesteroidici, aspirina rămîne medicamentul de elecție pentru tratamentul simptomatic al artritei reumatismale.

Din nefericire însă, dozele terapeutice ale aspirinei cauzează deseori efecte gastrointestinale: iritații, hemoragii, ulcer, care limitează utilizarea aspirinei la o serie de indivizi cu predispoziție mai accentuată la ulcer. Deoarece mecanismul iritației gastrice produsă de aspirină nu este complet elucidat, contactul direct al aspirinei, în stare solidă sau sub formă de soluții concentrate, cu mucoasa gastrică pare să fie puternic implicat. Pornind de la ipoteza că efectele iritante ale aspirinei pot fi datorate carboxilului, PARIS și colab. [31] sintetizează *prodrug-uri* de tip esteri ai aspirinei cu 1,3-digliceride (4.XXIV).

Dintre compușii obținuți, A 45474 a prezentat o serie de avantaje. Studiul farmacologic efectuat de CARTER și colab. [5] a evidențiat activitatea antiinflamatorie comparabilă cu cea a aspirinei și o iritație gastrică practic neglijabilă, doza ulcero-



4.XXIV

genă  $UD_{50}$  a aspirinei fiind de 15,2 mg/kg iar a *prodrug*-ului de 1440 mg/kg (tabelul 4.9).

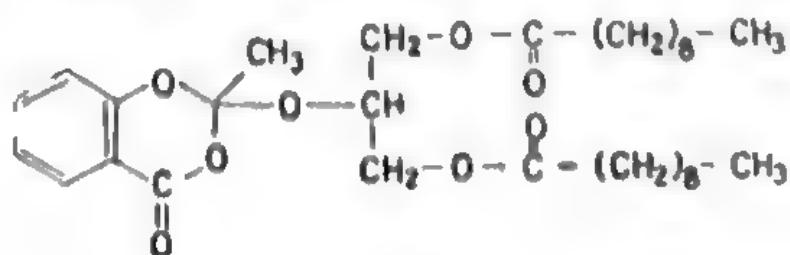
Tabelul 4.9

Ulcerogenitatea aspirinei și a compusului A 45474 la șobolan (după CARTER și colab. [5])

Substanța	Doză mg aspirină/kg	Rata incidenței leziunilor
Aspirină	3	0/9
	7,5	3/9
	18,8	6/9
	46,9	7/9
A 45474*		$UD_{50} = 15,2$
	180	0/6
	360	0/6
	720	0/6
	1440	0/6
		$UD_{50} = 1440$

Dozele pentru compusul A 45474 sînt exprimate în aspirină încorporată în moleculă.

În cursul purificării compusului A 45474 pe coloană cromatografică s-a izolat un alt compus, care a fost caracterizat de PARIS și colab. [32] drept un derivat de benzodioxan, denumit convențional „trigliceridă a aspirinei ciclice” (4.XXV). Acest compus are o acțiune antiinflamatorie identică cu cea a aspirinei, o ulcerogenitate exprimată în  $UD_{50} = 4102 \mu\text{mol/kg}$  șobolan, în timp ce aspirina, la o doză de  $500 \mu\text{mol/kg}$  șobolan, produce o incidență a iritației gastrice de 100%.



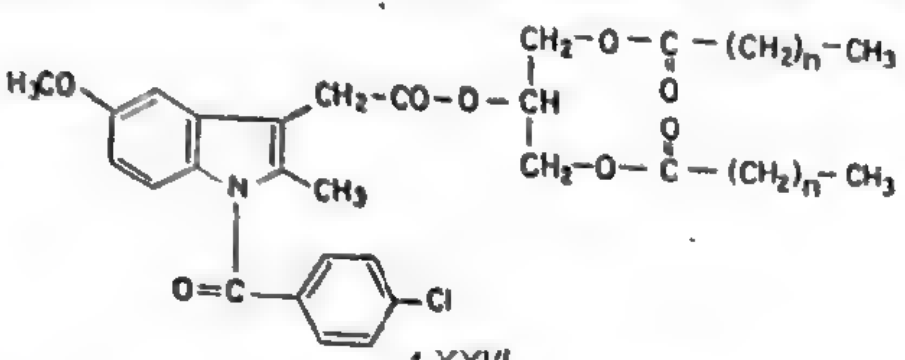
4.XXV



Rezultatele obținute au încurajat extinderea procedurii și asupra indometacinului, antiinflamator deosebit de activ cu efecte iritante extrem de puternice. PARIS și colab. [33] au sintetizat și testat cîțiva esteri ai indometacinului cu 1,3-digliceride. Rezultatele sînt prezentate în tab. 4.10. Din tabel se desprinde observația că gliceridele indometacinului au o activitate antiinflamatorie mai redusă decît cea a compusului părinte. În schimb, efectele iritante sînt mai reduse.

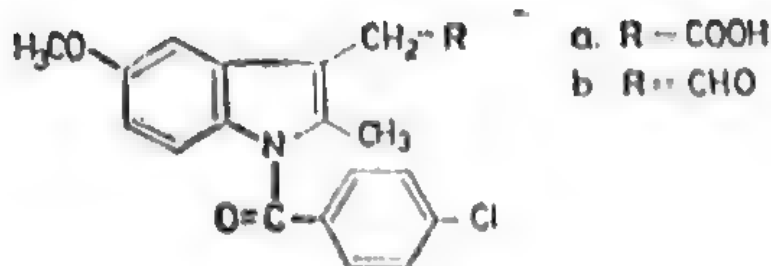
Tabelul 4.10

Acțiunea antiinflamatorie și ulcerogenitatea unor trigliceride ale indometacinului (după PARIS și colab. [33])

 <p style="text-align: center;">4.XXVI</p>			
n	Doză efectivă ED <sub>25</sub> /umol/kg	UD <sub>50</sub> /umol/kg	Indice terapeutic UD <sub>50</sub> /ED <sub>25</sub>
0	14	67	5
2	22		
6	12		
8	18		
10	13	78	6
14	23		
18	38		
	5	10	2
Indometacin			

O altă orientare a cercetărilor asupra indometacinului a fost abordată anterior de GLAMKOWSKI, GAL și SLETZINGER [18] care au propus utilizarea aldehidei corespunzătoare, avînd în vedere posibilitatea metabolizării sale la indometacin.

Acțiunea aldehidei (4.XXVIIb) s-a dovedit a fi inferioară acidului (4.XXVIIa). Evaluînd concentrațiile plasmatice ale compusului (a), realizate după administrarea orală a compusului (b) s-a ajuns la concluzia oxidării metabolice a aldehidei la acid. Efectele mai scăzute ale aldehidei au fost atribuite

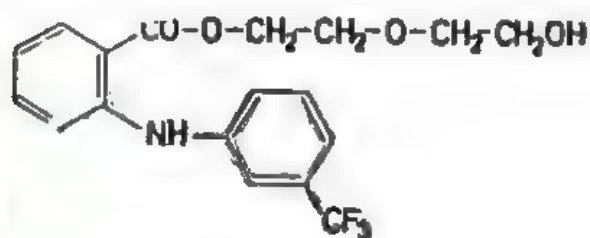


4.XXVII

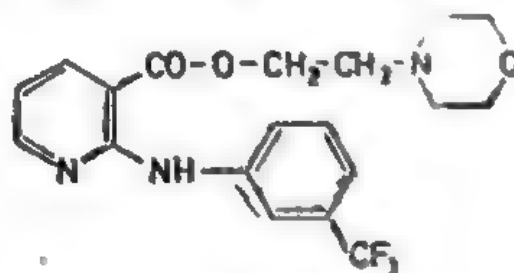
fie absorbției incomplete, fie metabolizării incomplete, fie ambelor mecanisme, care pot surveni simultan.

Reducerea acidității prin esterificare s-a urmărit și în seria acizilor fenamici. Astfel s-a obținut etofenamatul sau esterul acidului flufenamic cu diglicoleterul (4.XXVIII), morniflumatul sau esterul acidului niflumic cu 2-morfolinoetanoholul (4.XXIX) și clonixerilul, esterul clonixilului cu glicerina (4.XXX).

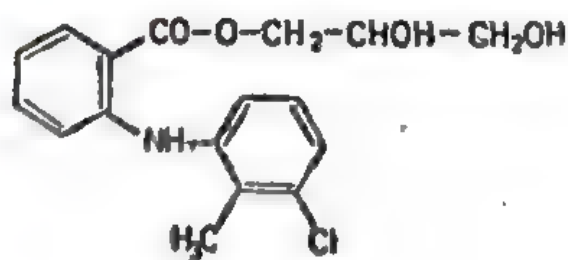
Dintre enolesterii fenilbutazonei s-au remarcat în special derivatul cu acidul nicotinic (4.XXXI) și trime (4.XXXII) mult mai bine tolerați și mai puțin



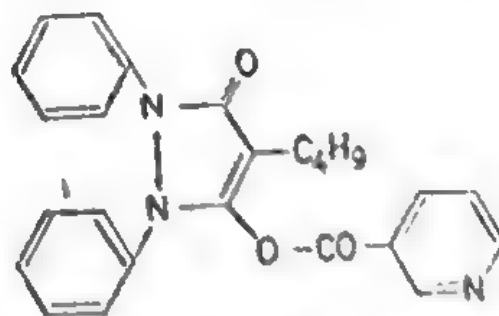
4.XXVIII



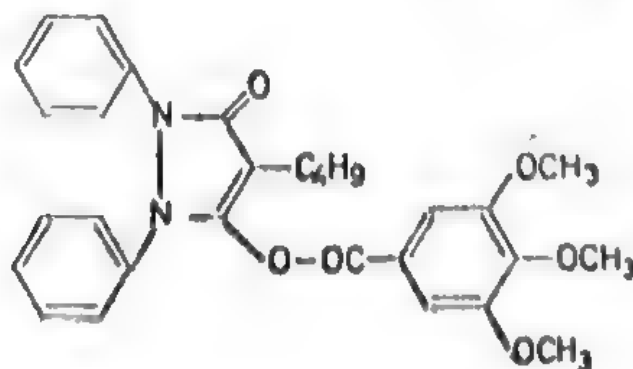
4.XXIX



4.XXX



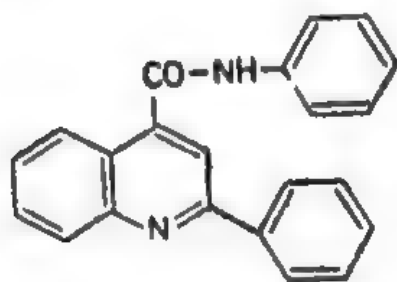
4.XXXI



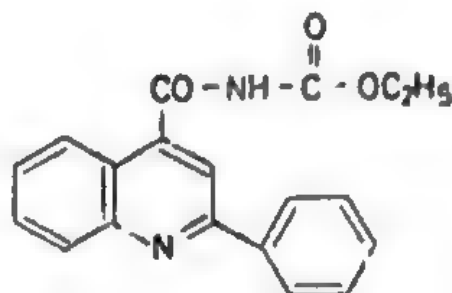
4.XXXII



Datorită conversiei mai lente, amidele au dobândit o utilizare mai restrinsă ca *prodrug*-uri. Totuși se cunosc unele substanțe deja introduse în practica medicală [20] la care acest principiu a fost aplicat în intenția reducerii ulcerogenității. De exemplu, derivații cincofenului de tip Cycinchophen (4.XXXIII) și Anotal (4.XXXIV).



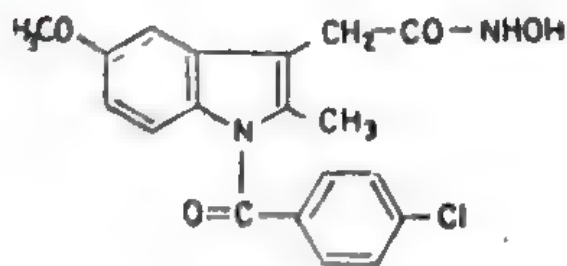
4.XXXIII



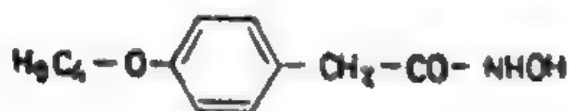
4.XXXIV

O cale mai recent abordată constă în mascarea funcției carboxilice prin obținerea unor derivați hidroxamici ai indometacinului: oxametacin (4.XXXV) sau ai derivaților acizilor fenilacetici: bufexamac (4.XXXVI) și ibuproxam (4.XXXVII).

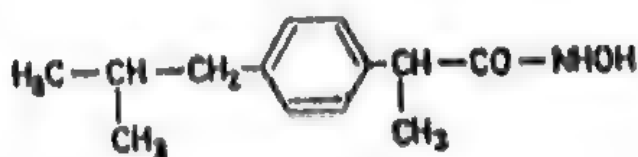
Deosebit de interesante sînt *prodrug*-urile obținute printr-o reacție C-Mannich asupra fenilbutazonei. Considerînd fenilbutazona drept componentă acidă s-au obținut prin condensare cu aldehida formică și baze organice (reprezentate prin PAS



4.XXXV

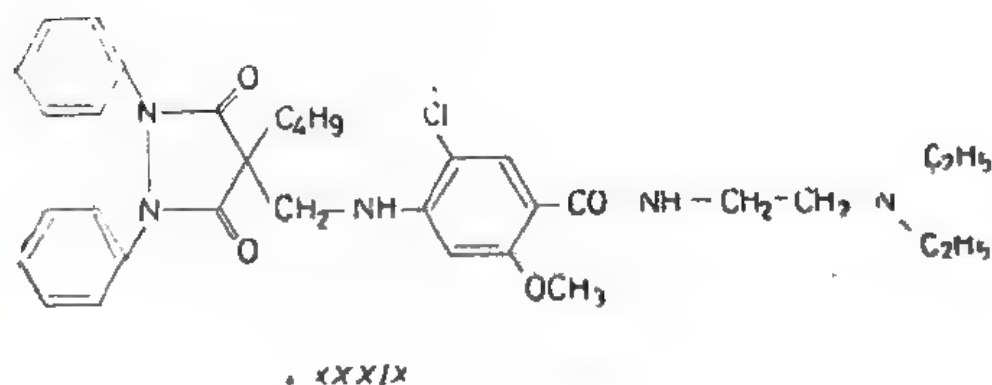
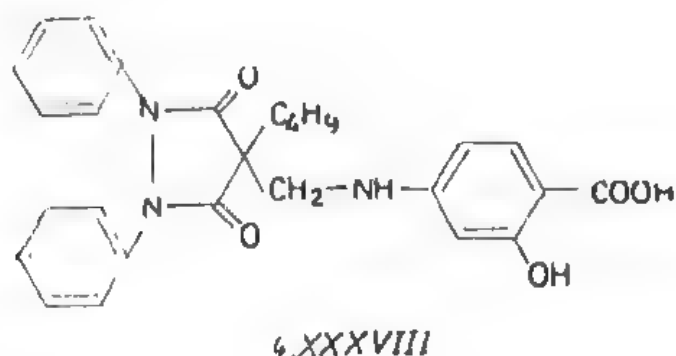


4.XXXVI



4.XXXVII

sau metaclopramida) compuși deosebit de valoroși în care, pe lângă micșorarea iritabilității, se realizează și un profil farmacologic superior imprimat de acțiunea specifică a componentelor bazice (4.XXXVIII; 4.XXXIX).



#### 4.2.1.3. DERIVAȚI BIOREVERSIBILI PRIN CICLIZARE

Utilizarea *prodrug*-urilor bioreversibile prin ciclizare a dobândit un interes deosebit în ultimul deceniu. În cazul antiinflamatorilor acest principiu a fost abordat prin utilizarea unui precursor al fenilbutazonei, un derivat aciclic cu structură hidrazinică care sub formă de acid sau sare de calciu suferă o metabolizare parțială, treptată la fenilbutazonă (4.XLI; Schema 4.2). Compusul prezintă o serie de avantaje sub raportul lipsei de iritabilitate și după supunerea sa unui riguros experiment farmacologic și clinic, a fost introdus în terapie sub denumirea Bumadizon [1; 25; 28; 35].

Desigur că exemplificările privind modulările moleculare efectuate în scopul înlăturării iritației gastrice sînt numeroase și cuprind și alte clase de substanțe sau alte modalități de rezolvare a problemei.

În tabelul 4.11 redăm o sinteză a celor mai reprezentative modulări structurale, efectuate pentru înlăturarea sau reducerea iritației gastrice [43].





Dintre factorii care influențează apariția, intensitatea și durata durerii la injectarea substanțelor medicamentoase se enumeră: solubilitatea redusă a substanței medicamentoase în apă, viscozitatea, pH-ul și concentrația soluției injectabile, volumul injectat, locul și tehnica administrării. În funcție de particularitățile structurale ale substanței medicamentoase, de proprietățile sale fizico-chimice, mai poate surveni precipitarea substanței la locul de injectare, fenomen însoțit de apariția unei lize celulare locale, mai mult sau mai puțin extinse.

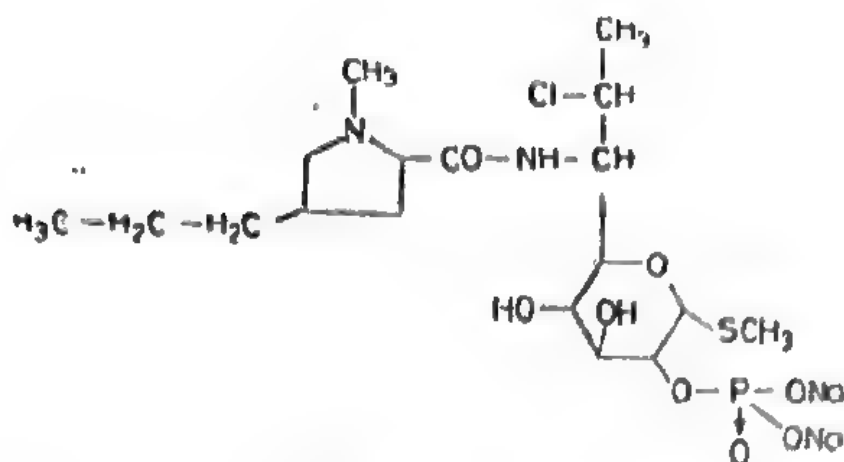
În scopul evitării senzației dureroase la locul de administrare, frecvent se aplică procedeul asocierii unui anestezic local, care are rolul de a reduce sau suprima durerea prin blocarea nervilor senzitivi, din jurul locului de injectare.

În ultimul timp s-a abordat o nouă cale mai rațională prin care se urmărește modificarea reversibilă a unor proprietăți fizico-chimice ale moleculelor părinte, în scopul diminuării iritației și senzației dureroase.

Un exemplu în această direcție îl oferă modificările structurale aduse clorhidratului de clindamicină, antibiotic de semi-sinteză utilizat în tratamentul unor infecții cauzate de germeni grampozitivi și care la administrarea intramusculară sau intravenoasă este iritant. Acest dezavantaj s-a atribuit fie precipitării clindamicinei bază, ca urmare a deplasării acesteia din clorhidratul de clindamicină sub acțiunea lichidelor biologice, fie pătrunderii rapide a medicamentului în celulele tisulare din vecinătatea locului de administrare, rezultând liza celulară și implicit senzația de durere. Ambele ipoteze sînt plauzibile. Prima ipoteză este susținută de faptul că la pH 6, solubilitatea în apă a clorhidratului de clindamicină este mai mare decît 100 mg/ml pe cînd la pH fiziologic, solubilitatea scade la numai 3 mg/ml. În sprijinul celei de a doua ipoteze vine faptul că clindamicina bază are un coeficient de partiție 1,85, care va favoriza pasajul acestei specii moleculare prin membrane sau bariere lipoidice. În scopul diminuării iritabilității clorhidratului de clindamicină s-au sintetizat unii derivați de clindamicină dintre care cu rezultate satisfăcătoare s-a impus 2-fosfatul clindamicinei (4.XLII) [44]. Acest derivat reversibil de clindamicină este virtual lipsit de iritația caracteristică a compusului părinte, la administrarea intramusculară, iar la injectarea intravenoasă nu produce tromboflebite superficiale. Esterul fosforic este lipsit de activitate antibacteriană intrinsecă *in vitro*. *In vivo* însă, el este hidrolizat rapid la clindamicină [44].

Studiile farmacocinetice consacrate urmării absorbției după administrare intramusculară, a distribuției și a excreției acestui

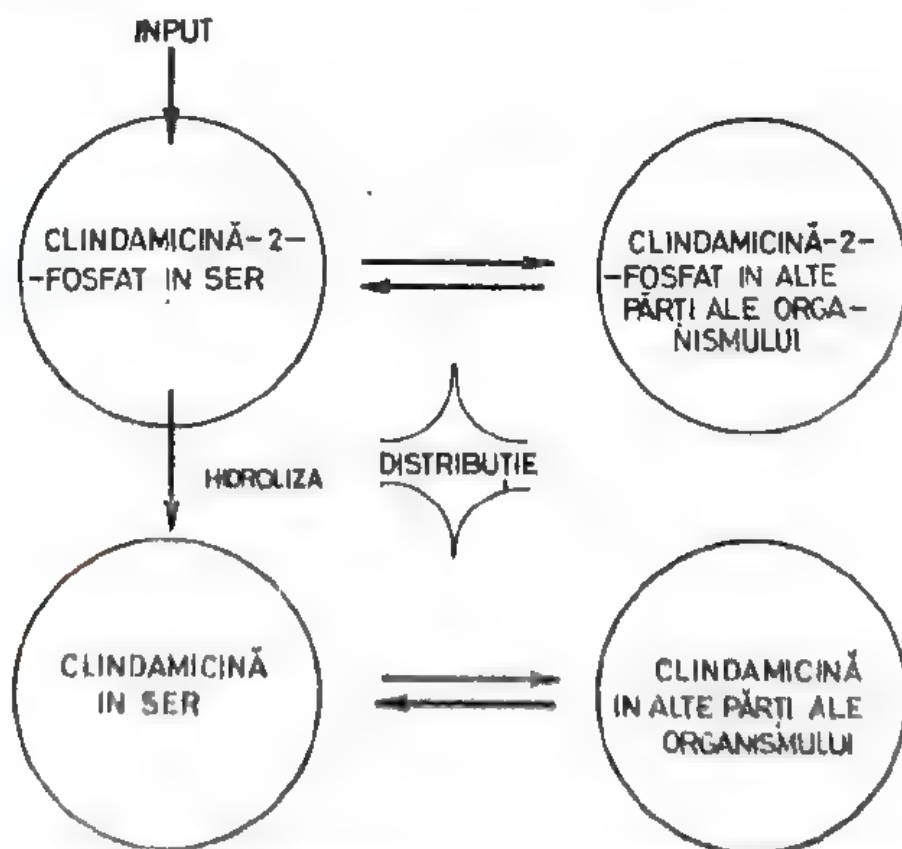




4.XLII

derivat au relevat o biodisponibilitate excelentă. În schema 4.3, este prezentat un model farmacocinetic tetracompartmentat pentru 2-fosfatul clindamicinei.

Determinarea nivelurilor serice de clindamicină după administrarea intravenoasă sau intramusculară a 2-fosfatului de clindamicină au relevat avantajele căii intravenoase, pentru cazurile grave, care reclamă o intervenție promptă, esterul fiind mai repede convertit la produsul părinte activ, comparativ cu calea intramusculară, la care absorbția este mai lentă. Cercetări



Schema 4.3: Farmacocinetica 2-fosfatului de clindamicină (după SINKULA și YALKOWSKY [43])

**Derivatizări bioreversibile utilizate în scopul reducerii iritației la injectare  
(după SINKULA și YALKOWSKY [43])**

Molecula părinte	Modificarea reversibilă	Calea de administrare
Cloramfenicol	1-hemisuccinat (sare de sodiu) 1,3-bis-hemisuccinat (sare disodică sau cu piperazină)	i.m., i.v. i.m.
Oleandomicină	esteri: acetat, propionat; N-oxid	i.m., i.v.

asemănătoare s-au efectuat și asupra altor antibiotice, ca de exemplu cloramfenicolul și oleandomicina, ale căror modulări structurale sînt prezentate în tab. 4.12 [43].

### BIBLIOGRAFIE

1. BENAKIS, A., TSOUKAS, G. și GLASSON, B.: *Localisation of Butyl-malonic acid mono (1,2-diphenylhidrazido)-calcium-<sup>14</sup>C (Bumadizone-Calcium) a new antiinflammatory drug in rats and mice with whole-body autoradiography*, *Arzneim.-Forsch.*, 23 (1973) 1231—1236.
2. BORODKIN, S. și YUNKER, M. H.: *Interaction of amino drugs with a polycarboxylic acid ion exchangeresins*, *J. Pharm. Sci.*, 59 (1970) 481—486.
3. BORODKIN, S. și SUNDBERG, D. P.: *Polycarboxylic acid ion-exchange-resins absorbates for taste coverage in chewable tablets*, *J. Pharm. Sci.*, 60 (1974) 1523—1527.
4. BUCHI, J.: *Grundlagen der Arzneimittelforschung und der synthetischen Arzneimittel*, Birkhäuser Verlag, Basel und Stuttgart (1963).
5. CARTER, W. G., YOUNG, P. R., SWEET, L. și PARIS, G. Y.: *Pharmacological studies in the rat with (2-[1,3-didecanoyl-oxy]-propyl)-2-acetyl-oxybenzoate (A-45474). An aspirin prodrug with negligible gastric irritation*, in *Agents and action* vol. 10/3 Birkhäuser Verlag, Basel (1980) 240—245.
6. CHAUDRY, N. C. și SAUNDERS, L.: *Sustained release of drugs from ion-exchange resins*, *J. Pharm. Pharmacol.*, 8 (1956) 975—983.
7. CIONGA, E. și AVRAM, L.: *Medicamente chimioterapice*, Ed. Dacia, Cluj-Napoca (1978) 462.
8. COHN, G.: *Die organischen Geschmacksstoffe*, Franz Siemenroth Verlag, Berlin (1914).
9. COLLINS, A. J.: *Sweetness and Sweeteners* (Ed., G.G. Birch, Green, L. F., and Coulson, C. B.), Applied Science, London (1971) 51—68.
10. CROSBY, A. G., DUBOIS, G. R. și WINGARD, R. E. Jr.: *The design of synthetic sweeteners*, in *Drug design* (Ed., E. J. Ariens), vol. VIII, Academic Press, New-York, San Francisco, London (1979) 215—310.



11. CROW, J., WASSERMAN, O. și HOLLAND, W. C.: *Molecular orbital calculation on a new series of substituted phenyl-choline esters*, J. Med. Chem., 12 (1969) 764-766.
12. DRUSCH, R. W. și HANSCH, C.: *Dependence of relative sweetness on hydrophobic bonding*, Nature, 211 (1966) 75.
13. DITPERT, L. W., CALDWELL, H. C., ELLISON, T., IRWIN, G. M., RIWARD, D. H., și SWINTOSKY, J. W.: *Carbonate ester prodrugs of salicylic acid. Synthesis, solubility characteristics, in vitro enzymic hydrolysis rates and bloodlevels of total salicylate following oral administration to dogs*, J. Pharm. Sci., 57 (1968) 828.
14. EDGERTON, W. H., MADDOX, V. H. și CONTROULIS, J.: *The structure of chloramphenicol palmitate*, J. Amer. Chem. Soc., 77 (1955) 27-29.
15. FERGUSON, L. L. și CHILDERS, L. G.: *Ultraviolet spectroscopic studies of some sweet and non sweet isomeric m-nitroanilines*, J. Org. Chem., 25 (1960) 1971-1975.
16. POSTER, R. și FYFE, C. A.: *Electron donor-acceptor complex formation by compounds of biological interest, Part. III, Indole compounds*, J. Chem. Soc. (1966) 926-929.
17. GARDNER, R. J.: *Lipophilicity and bitter taste*, J. Pharm. Sci., 30 (1978) 531-532.
18. GLANKOWSKI, E. J., GAL, G. și SLETZINGER, M.: *The Aldehyde analog of indomethacine*, J. Med. Chem., 16 (1973) 176-177.
19. HAMOR, G. H.: *Correlation of chemical structure and taste in the saccharin series*, Science, 134 (1961) 1416-1417.
20. IPPEN, H.: *Index Pharmacorum, Synonima, Struktur und Wirkung der organisch-chemischen Arzneistoffe*, Georg Thieme-Verlag, Stuttgart (1970).
21. IZQUIERDO, M. și GOMIS, P.: *U.S. Patent 607.881*, sept. 21 (1971).
22. KENONN, L. și HIGUCHI, T.: *Interaction studies of cationic drugs with anionic polyelectrolytes II, Polyacrylic and styrene polymers*, J. Amer. Pharm. Ass. (Sci. ed.), 46 (1957) 21-27.
23. KIER, L.: *Molecular theory of sweet taste*, J. Pharm. Sci., 61 (1972) 1394-1397.
24. KIER, L.: *Molecular structure influencing either a sweet or bitter taste among aldorimes*, J. Pharm. Sci., 69 (1980) 416-419.
25. KONIG, J., KNOCHE, C. și SCHAFER, H.: *Der Einfluss von Butylmalonsäure-mono-(1.2-diphenyl-hydraxid)-Calcium (Bumadison-Calcium) auf die Reproduktion und die pränatale Entwicklung*, Arzneim.-Forsch., 23 (1973) 1246-1251.
26. KUBOTA, T. și KUBO, I.: *Bitterness and chemical structure*, Nature, 223 (1969) 97-99.
27. LAWRENCE, A. R. și FERGUSON, N. L.: *Dissociation constants of some sweet and tasteless isomeric m-nitroanilines*, J. Org. Chem., 25 (1960) 1220-1224.
28. LUDWIG, G. și ACHE, I. M.: *Untersuchungen mit <sup>14</sup>C-markierten Butylmalonsäure-mono-(1.2-diphenyl-hydraxid) Calcium (Bumadison-Calcium)*, Arzneim.-Forsch., 23 (1973) 1226-1231.
29. MILOȘESCU, P.: *Gustul, aspecte teoretice și practice*, Ed. Dacia, Cluj-Napoca (1977).
30. MOROZOWICH, W., SINKULA, A. A., McKELLAR, F. A. și LEWIS, C.: *Synthesis and bioactivity of lincomycin 2-monoesters*, J. Pharm. Sci., 62 (1973) 1102-1105.
31. PARIS, G. Y., GARMAISE, D. L., CIMON, D. G., SWEET, L. R., CARTER, W. G. și YOUNG, P. R.: *Glycerides as prodrugs. I. Synthesis*

- and antiinflammatory activity of 1, 3 bis(alkanoyl)-2 (0-acetyl-salicyloyl) glycerides [aspirin triglycerides], *J. Med. Chem.*, 22 (1979) 683-687.
32. PARIS, G. Y., GARMAISE, D. L., CIMON, D. G., SWHETT, L. R., CARTER, G. W. și YOUNG, P. R.: *Glycerides as prodrugs (2) 1,3-Dialkanoyl-2(2-methyl-4-oxo-1,3-benzodioxan-2-yl)-glycerides. (Cyclic aspirin triglycerides) as antiinflammatory agents*, *J. Med. Chem.*, 23 (1980) 70-82.
  33. PARIS, G. Y., GARMAISE, D. L., CIMON, D., SWHETT, L. R., CARTER, G. W. și YOUNG, P. R.: *Glycerides as prodrugs. 3. Synthesis and antiinflammatory activity of (1-(p-chlorobenzoyl)-5-methoxy-2-methylindole-3-acetyl)-glycerides. Indomethacin glycerides*, *J. Med. Chem.*, 23 (1980) 10-13.
  34. REPTA, A. J. și HACK, J.: *Acetaminophen prodrug. 2-(p(Acetaminophenoxy)-tetrahydropyran*, *J. Pharm. Sci.*, 62 (1973) 1892-1894.
  35. RIEDLER, R. și SCHÖTTENSACK, W.: *Zur Pharmakologie von Butylmalonsäure-mono-(1,2-Diphenyl-hydrasid) Calcium (Dumadison-Calcium)*, *Arzneim.-Forsch.*, 23 (1973) 1215-1225.
  36. SCHALLENBERGER, R. S. și ACRE, T. E.: *Molecular theory of sweet taste*, *Nature*, 215 (1967) 480-482.
  37. SCHÖBER, P. C., BOWERS, P. W. și SMITH, S. E.: *Low stereospecificity of quinine taste receptors*, *J. Pharm. Pharmacol.*, 30 (1978) 111-112.
  38. SINKULA, A. A.: *Chemical modification of erythromycin: Synthesis and preliminary bioactivity of selected amides and esters*, *J. Pharm. Sci.*, 63 (1974) 842-848.
  39. SINKULA, A. A.: *Design of improved taste properties through structural modification*, in *Design of pharmaceutical properties through prodrugs and analogs* (Ed., B. Roche) A. Ph. A. Washington (1977) 422-445.
  40. SINKULA, A. A. și LEWIS, C.: *Chemical modification of lincomycin: Synthesis and bioactivity of selected 2,7-dialkylcarbonate esters*, *J. Pharm. Sci.*, 62 (1973) 1757-1760.
  41. SINKULA, A. A., MOROZOWICH, W. și ROWE, E. L.: *Chemical modification of clindamycin. Synthesis and evaluation of selected esters*, *J. Pharm. Sci.*, 62 (1973) 1106-1111.
  42. SINKULA, A. A., MOROZOWICH, W., LEWIS, C. și Mc. KELLAR, F. A.: *Synthesis and bioactivity of lincomycin 7-monoesters*, *J. Pharm. Sci.*, 58 (1969) 1389-1392.
  43. SINKULA, A. A. și YALKOWSKY, S. H.: *Rationale for design of biologically reversible drug derivatives: Prodrugs*, *J. Pharm. Sci.*, 64 (1975) 181-210.
  44. STELLA, V.: *Pro-drugs: An overview and definition*, in *Pro-drugs a novel delivery system* (Ed. T. Higuchi și V. Stella) ACS Symposium Series, Washington D.C. (1975) 1-116.
  45. TANCREDI, T. și TEMUSSI, P.: *Three dimensional mapping of the bitter taste receptor site*, *Chem. Senses Flavour*, 41 (1979) 259-265.
  46. VERKADE, P. E.: *On organic compounds with a sweet and a bitter taste*, *Farm., ed. Sci.*, 23 (1968) 248-291.
  47. VOMEL, V. și SPINGLER, H.: *Ein neuer geschmackfreier Chloramphenicol-Ester (Chloramphenicol-3-stearoylglycolat)*, *Arzneim.-Forsch.*, 8 (1958) 123-126.
  48. ZIENTY, P. B.: *Symposium Sweeteners* (Ed. G. R. Inglett), Avi Publ. Co., Westport, Connecticut (1974) 141-144.
  49. ZINNER, H., ZELCK, U. și RIMBARZ, G.: *Mannich-basen des Saccharins*, *J. Prakt. Chem.*, 8 (1959) 155-159.



## 5. MODULAREA PROPRIETĂȚILOR FIZICO-CHIMICE ALE SUBSTANȚELOR MEDICAMENTOASE PENTRU DEPĂȘIREA BARIERELOR FARMACEUTICE

Biodisponibilitatea preabsorbțivă a substanțelor medicamentoase este condiționată de natura formulării și a formei farmaceutice în care se administrează. Alegerea formei farmaceutice optime este de multe ori limitată de proprietățile fizico-chimice neadecuate ale substanței, care nu permit condiționarea în forma farmaceutică dorită.

Pentru soluționarea acestui dezavantaj se recurge principal la două procedee: a. utilizarea adjuvanților și aplicarea unei tehnologii corespunzătoare; b. modularea proprietăților fizico-chimice ale substanței active. Acest al doilea aspect reprezintă una dintre preocupările moderne ale *design*-ului substanțelor medicamentoase [1].

Pentru depășirea barierelor farmaceutice, modulările structurale vor aborda modificarea stării de agregare, înlăturarea higroscopicității, asigurarea unei solubilități convenabile în apă, asigurarea stabilității soluțiilor apoase.

### 5.1. MODIFICAREA STĂRII DE AGREGARE

Condiționarea unor compuși sub formă de pulberi, comprimate, pilule sau drajeuri reclamă din partea acestora o stare de agregare solidă, o anumită dimensiune și formă a cristalelor.

Substanțele medicamentoase lichide nu pot fi condiționate cu ușurință în aceste forme farmaceutice. Ele pot fi transformate în compuși solizi, cristalizați dependent de structura lor chimică, în special prin formare de săruri sau complecși, fie prin utilizarea unor *prodrug*-uri solide. Astfel, o serie de baze organice: anestezice locale, antihistaminice, simpaticomimetice care sînt lichide, se utilizează sub formă de săruri solide: clorhidrați, sulfați, tartrați etc. Nicetamida lichid vîscos, se com-

plexează cu rodanura de calciu, complexul solid obținut reprezentând raportul 2:1 [cit. 9].

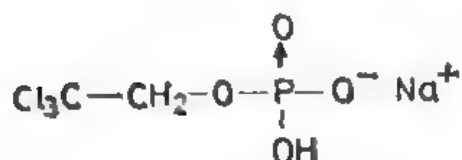
Analog clorahidratului (5.I), considerat un precursor al triclorethanolului (5.II), care este un lichid corosiv, cu punct de fierbere ridicat, au fost propuse alte câteva *prodrug*-uri solide printre care menționăm: trichlorphos (5.III), bis-tricloretil carbonatul (5.IV) și tricloretil-(4-acetamido-fenil)-carbonatul (5.V). Acești compuși prezintă și avantajul de a reduce considerabil iritabilitatea gastrică [cit. 32].



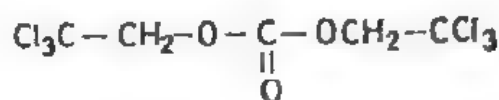
5.I



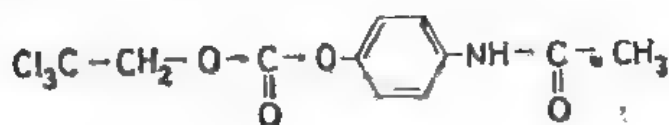
5.II



5.III



5.IV



5.V

Există însă și reversul situației când pentru condiționarea anumitor forme farmaceutice se preferă starea de agregare lichidă. De exemplu, în unele situații în locul gaiacolului cristalizat se prescrie *Guajacolum liquidum*, care se prepară, după Pharm. Helv. V, [28] prin amestecarea a 100 părți gaiacol topit cu 0,5 părți creozot, când rezultă un eutectic lichid.

Alegerea judicioasă a formei polimorfe optime a substanțelor active reprezintă de asemenea o preocupare foarte importantă a specialiștilor, ea fiind implicată în condiționarea unor forme farmaceutice convenabile (cap. 5.3.1), influențând calitatea preparatelor respective, atât sub raportul stabilității (cap. 5.2) cât și al eficienței (cap. 6.1.1.2) [14].

## 5.2. ÎNLĂTURAREA HIGROSCOPICITĂȚII

Un mare dezavantaj al unor compuși este higroscopicitatea. Această proprietate nedorită îngreunează manipularea substanțelor respective și influențează negativ exactitatea dozajului și



conservabilitatea. Pentru înlăturarea higroscopicității se recurge la substituirea unor baze higroscopice cu săruri nehigroscopice sau prin substituirea unor săruri higroscopice cu baze sau alte săruri nehigroscopice (tabelul 5.1).

Tabelul 5.1

### Înlăturarea higroscopicității

Compus higroscopic	Compus nehigroscopic
Hexahidrat de piperazină	Adipat de piperazină
Clorhidrat de adrenalină	Adrenalină bază
Clorhidrat de pilocarpină	Nitrat de pilocarpină

Există și unele situații în care higroscopicitatea este dependentă de modificarea polimorfă a compușilor. Astfel, spre exemplu, în cazul clorhidratului de clordiazepoxid au fost descrise încă din 1967 [4] două forme cristaline studiate cu ajutorul difracției razelor X, care se diferențiază din punctul de vedere al higroscopicității. În practica farmaceutică va fi preferată utilizarea modificării nehigroscopice, ușor de obținut prin respectarea unor condiții de cristalizare bine determinate.

### 5.3. OPTIMIZAREA SOLUBILITĂȚII ÎN APĂ A SUBSTANȚELOR MEDICAMENTOASE DESTINATE UZULUI PARENTERAL SAU FORMULĂRII CA SOLUȚIE APOASĂ PENTRU UZUL EXTERN

O condiție indispensabilă pentru condiționarea substanțelor medicamentoase sub formă de soluții este solubilitatea lor satisfăcătoare în apă. Solubilitatea substanțelor medicamentoase în apă este dependentă în primul rând de structura lor chimică iar pentru cele cristaline și de energia de cristal reflectată prin punctul de topire.

Apa, solventul cel mai polar dizolvă cu ușurință substanțele polare pe baza principiului „similia similibus solvetur”. Moleculele polare se caracterizează printr-un moment electric permanent determinat de natura atomilor și a legăturilor chimice stabilite între ei. Sînt solubili în apă, electroliții (acizi, baze, săruri, compuși cuaternari de amoniu), a căror ioni se înconjoară

de moleculele apei atrase prin forțe ion-dipol și substanțele organice, care posedă grupări hidrofili caracterizate prin dublete de electroni, capabile să formeze legături de hidrogen cu moleculele apei ( $\text{OH}$ ,  $\text{SH}$ ,  $\text{COOH}$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{CHO}$ ,  $\text{CO}$ ). În seriile omoloage, solubilitatea scade pe măsură ce crește masa moleculară; ea este mai mare pentru catenele ramificate decât pentru cele liniare cu același număr de atomi de carbon; formele izomere *cis* sînt mai solubile decât izomerii *trans*; izomerii cu puncte de topire mai joase se dizolvă mai ușor decât cei cu puncte de topire mai ridicate.

Forțele de atracție între moleculele apei și cele ale substanței trebuie să depășească forțele de atracție existente între moleculele apei ca și pe acelea existente între moleculele substanței de dizolvat. Fenomenul de ordin fizic este însoțit, uneori, de fenomene chimice reflectate în procesul de hidratare (solvatare). Solubilitatea va fi cu atît mai puternică cu cît substanța este mai polară.

Adeseori însă, substanțele medicamentoase nu dispun de o solubilitate suficientă și din acest motiv aducerea lor în soluție creează unele dificultăți de formulare, care numai în unele cazuri pot fi rezolvate prin aplicarea unei tehnologii de solubilizare adecuată.

O modalitate de optimizare a solubilității bazată pe proprietățile fizice ale substanțelor medicamentoase constă în realizarea și selecționarea modificărilor polimorfe cu solubilitatea cea mai convenabilă.

O cale mai eficientă de soluționare a hidrosolubilității este calea chimică a modurilor structurale constînd în: a. obținerea de săruri hidrosolubile; b. obținerea de complecși hidrosolubili; c. introducerea de grupări polare, respectiv sinteza de analogi și de *prodrug*-uri.

### 5.3.1. IMPORTANȚA POLIMORFISMULUI

Polimorfismul, prezent la un număr însemnat de substanțe medicamentoase, determină proprietăți fizico-chimice și biologice diferite, în cadrul aceleiași specii moleculare, motiv pentru care alegerea judicioasă a structurii cristaline adecuate reprezintă o preocupare de seamă, optimizarea solubilității realizîndu-se prin alegerea modificății cristaline cu solubilitatea cea mai mare. Se apreciază că 1/3 din totalitatea substanțelor organice au proprietăți polimorfe dintre care se remarcă derivații barbiturici (11 din 22 compuși), hormonii sexuali (11 din 16 com-



puși), steroide importante din grupul corticosteroizilor și glicozidelor cardiotonice (19 din 35 compuși) și sulfamide (30 din 50 compuși) [cit. 14].

Formele polimorfe se diferențiază prin diagramele de difracție ale razelor X, spectrul IR, puncte de topire, densitate, solubilitate, stabilitate fizică și chimică etc. Modificările cristaline se pot transforma reciproc unele în altele (enantiotropie) dar mai ales se observă tendința de transformare monotropă a formei instabile în forma stabilă. În general, un compus cristalin este mai greu solubil decât compusul amorf, iar formele monotrope prezintă puncte de topire mai ridicate, stabilitatea chimică cea mai mare și solubilitatea cea mai redusă (tabelul 5.2).

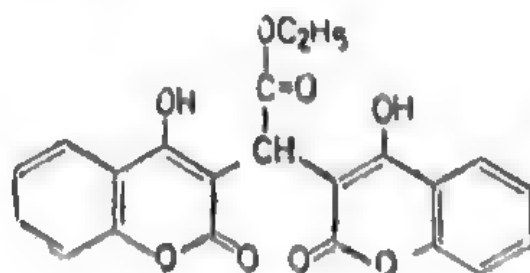
Tabelul 5.2

Variații ale proprietăților fizico-chimice a unor forme polimorfe [cit. 9].

Sistem	Substanță	Formă polimorfă	P.t. °C	Solubilitate în apă
monotrop	riboflavina	I	291—293	60 mg/l
		II	278	80 mg/l
		III	283	1200 mg/l
enantiotrop	metilprednisolona	I	205	0,075 mg/l
		II	230	0,16 mg/l

Anticoagulantul de sinteză tromexanul (5.VI) prezintă fenomenul de dimorfism. Modificația I, stabilă, se topește la 177—182° și are o solubilitate de 8,9 mg/100 ml la 20°, iar modificația II, metastabilă, se topește la 153—160° și are o solubilitate superioară de 15,3 mg/100 ml la 20° [5].

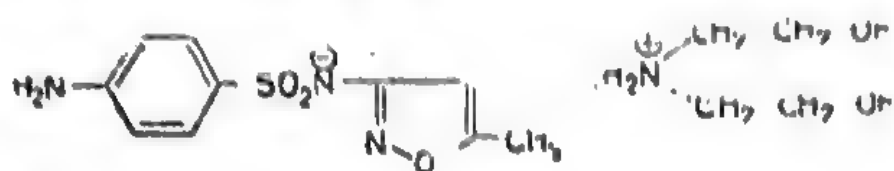
Exemple asemănătoare pot fi date și din seria derivaților barbiturici [22], sulfamidelor [20, 21], indometacinului [3] și hormonilor steroidici [cit. 14].



5.VI

### 5.3.2. TRANSFORMAREA SUBSTANTELOR MEDICAMENTOASE DE TIP ACIZI SAU BAZE ÎN SĂRURI HIDROSOLUBILE

Solubilitatea redusă în apă a unor acizi și baze organice medicamentoase este bine cunoscută, fapt pentru care, în practica farmaceutică, se utilizează frecvent sărurile lor mult mai solubile. Astfel menționăm utilizarea largă a sărurilor de sodiu, mai rar de calciu, potasiu sau magneziu sau a sărurilor cu baze organice hidrofile: etanolamina, dietanolamina, THAM (trihidroximetilamino-metan) ca modalitate de solubilizare a acizilor carboxilici, acizilor barbiturici, a unor sulfamide, ca de exemplu, sarea sulfametoxazolului cu dietanolamina (5.VII).



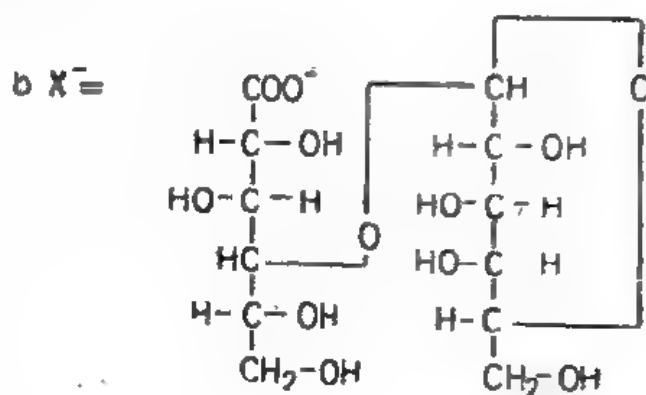
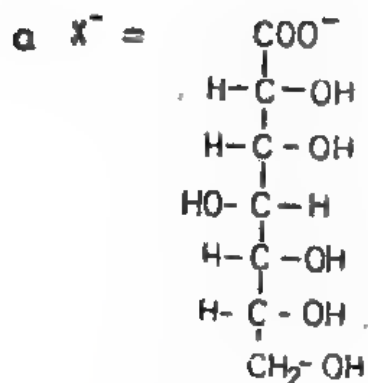
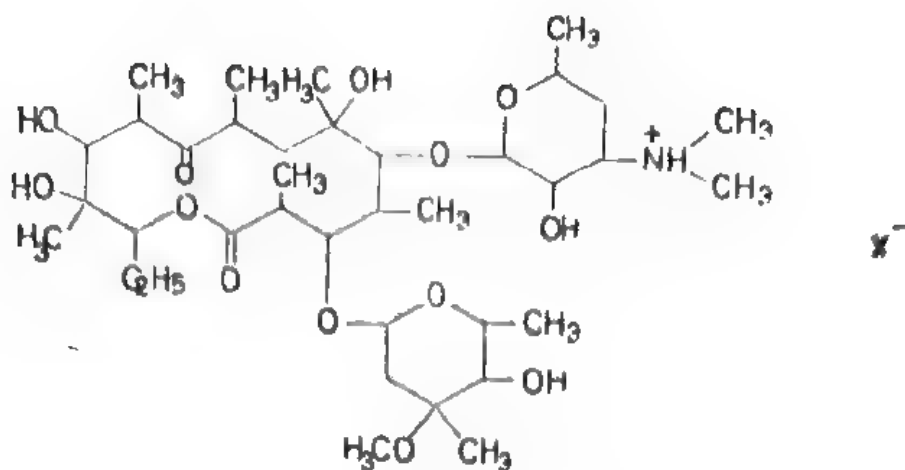
5 VII

Pentru solubilizarea bazelor aminice se poate recurge la obținerea sărurilor cu acizi anorganici: clorhidrați, sulfati, nitrati, fosfati, cu acizi organici, în special acizi-alcooli mono sau polihidroxilici: lactați, citrați, tartrați, în cazul eritromicinei, glucoheptonat (5. VIIa) sau lactobionat (5. VIIb) și, mai rar, săruri de tip bromhidrați, iodhidrați, acetati, succinati, fumarati, levulinați, metansulfonați sau salicilați.

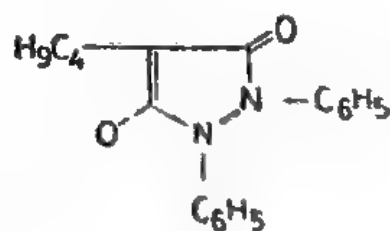
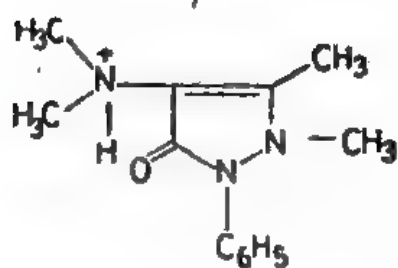
În scopul potențării acțiunii s-a recurs la obținerea unor săruri solubile între componente acide și bazice cu acțiune sinergică. Un exemplu interesant îl oferă sarea aminofenazonei cu fenilbutazona, care intră în compoziția preparatului injectabil Rheopyrine (5. IX) sau fintozidul (5. X), sarea izoniazidei cu PAS [10].

Cuaternizarea aminelor poate servi la creșterea hidrosolubilității. Exceptând sărurile cuaternare labile (cap. 5.3.5.1.4), cuaternizarea nu reprezintă modalitatea cea mai bună de promovare a solubilității, deoarece acțiunea farmacologică pentru o serie de substanțe medicamentoase poate fi modificată mai mult sau mai puțin profund. Procedul a fost utilizat cu o extindere limitată la cuaternizarea unor amine terțiare anti-colinergice când, în afara unei hidrosolubilități mărite, s-au putut optimiza și efectele lor selective, eliminându-se acțiunea lor asupra sistemului nervos central [cit. 9].

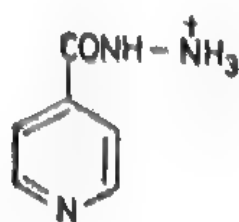
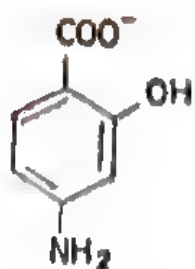




5 VIII



5 IX



5, X





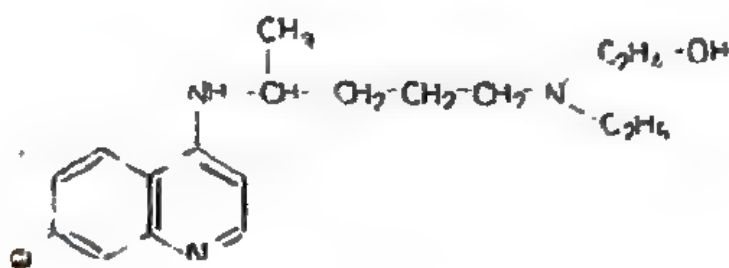
### 5.3.4. ANALOGI

Analogii cu solubilitate mărită s-au abordat prin introducerea de grupări hidrofiele pe scheletul substanței active, avînd în vedere precauțiile prezentate la cap. 2.1.1. Grupările polare introduse sînt hidroxil, hidroxialchil, carboxil, sulfonil, amino, metilensulfonil etc.

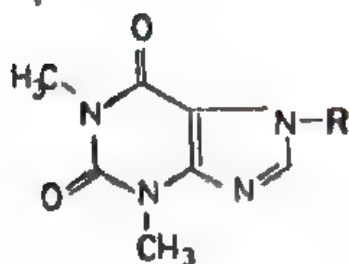
#### 5.3.4.1. ANALOGI OBTINUȚI PRIN INTRODUCERE DE GRUPĂRI POLARE: HIDROXIL, HIDROXIALCHIL, POLIHIDROXIALCHIL

Un procedeu important pentru optimizarea solubilității constă în introducerea grupărilor polare menționate, cînd hidrosolubilitatea și liposolubilitatea suferă o variație gradată, iar proprietățile farmacologice ale substanței active sînt în general conservate. Datorită faptului că aceste modificări structurale nu conduc la compuși ionici sau ionogeni, caracterizați prin inducerea unei reactivități chimice specifice, această cale oferă o serie de avantaje care au fost exploatate în vederea preparării unor compuși hidrosolubili din multe clase de medicamente. Astfel, prin introducerea unei grupări hidroxil în catena alifatică a clorochinei s-a obținut un alt antimalaric important, hidroxiclороchina (5. XIII), care intră în compoziția preparatului pentru uz parenteral, Delagyl.

Introducerea unor resturi hidroxialchilice a dus la rezultate favorabile, cum ar fi în cazul teofilinei (5. XIV) ai cărei derivați, obținuți pe baza acestui principiu, se utilizează larg în terapie [19].



5 XIII



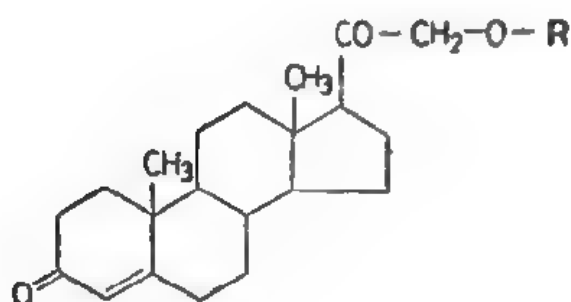
R = H      TEOFILINA

R = -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH      CORDALIN

R = -CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-OH      CORONARIN

R = -CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH      XANTINOL

Pe baza observației că glicozidele digitalice sînt mai solubile în apă și mai active decît agliconii respectivi, s-au întreprins cercetări privind prepararea de N- sau O-glicozide, ale unor compuși greu solubili în apă în a căror molecule preexistau grupări hidroxil sau amino și care aparțin unor clase chimice și farmacologice foarte diferite. Pentru introducerea resturilor polare polihidroxialchilice au servit glucidele: glucoză, galactoză, lactoză sau maltoză. Vom menționa aplicarea acestui principiu de către MEYSTRE și MIESCHER [26] la solubilizarea dezoxicorticosteronei (5.XV) contribuind la obținerea unor compuși destinați administrării parenterale și asigurării unui efect prompt.



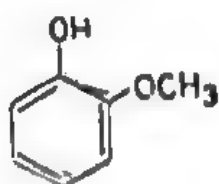
5 XV

Solubilitate în apă	
R = GLUCOZĂ	12 g/l
R = GALACTOZĂ	22 g/l
R = LACTOZĂ	34 g/l
R = LACTOZIDO-GLUCOZĂ	NELIMITAT

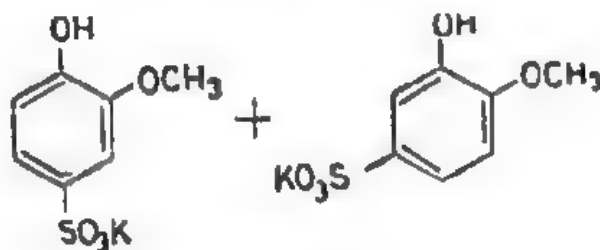
#### 5.3.4.2. ANALOGI OBTINUȚI PRIN INTRODUCERE DE GRUPĂRI HIDROFILE ACIDE SAU BAZICE DERIVATIZABILE

Introducerea directă a unor grupări polare acide: carboxilice sau sulfonice urmată de neutralizare atrage în general după sine pierderea avansată a lipofilicității și modificarea acțiunii biologice a moleculei inițiale, existînd numai puține cazuri în care ea rămîne nemodificată.

Așa, de exemplu, derivatul obținut prin sulfonarea gaiacolului se utilizează, ca sare de potasiu, sub denumirea tiocol (5.XVI) nu succedaneu solubil al gaiacolului (5.XVII).



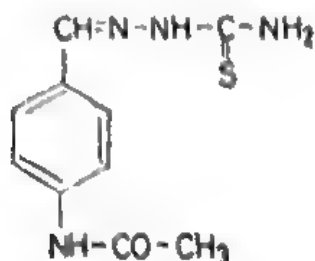
5.XVI



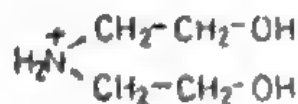
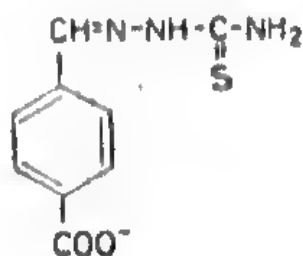
5.XVII



Prin substituirea funcției acetamino din molecula contebenului (5.XVIII), insolubil în apă, prin gruparea carboxil s-a obținut un derivat care, sub forma sării cu dietanolamina, formează solvotebenul (5.XIX) [cit. 9].



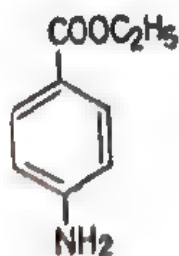
5 XVIII



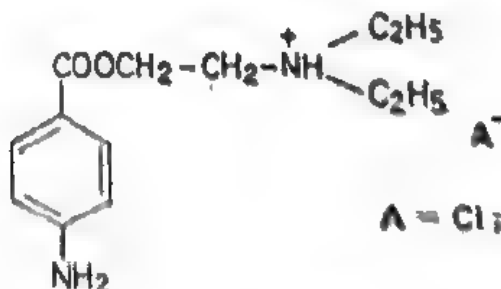
5 XIX

O altă cale mult abordată constă în încercările de solubilizare a unor principii active, prin introducerea unor catene bazice, care, sub forma sărurilor lor, să poată îndeplini acest deziderat. Resturile bazice introduse trebuie însă să imprime noului compus o bazicitate suficient de puternică pentru a putea forma cu acizii, săruri cu o reacție pe cât posibil neutră. Acest principiu a stat la baza prospectării unor anestezice locale, din seria esterilor bazici, al căror prototip este procaina (5.XXI). Astfel, anestezina (5.XX), ester greu solubil în apă, a fost supusă unor modificări structurale, care au constat în înlocuirea componentei alcoolice alifatice — etanolul — prin dietilaminoetanol, capabil, datorită funcției bazice, să formeze, cu acizii, săruri solubile, clorhidrați, nitrați, bine tolerate (5.XXI).

Pe un principiu asemănător s-a bazat și obținerea unor esteri ai cloramfenicolului cu aminoacizi (cap. 5.3.5.1.1.).



5.XX



A = Cl; NO<sub>3</sub>

5.XXI

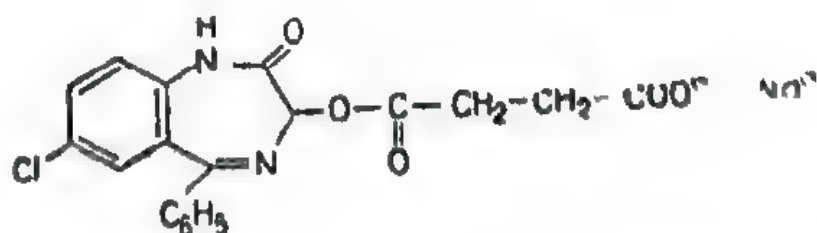
### 5.3.5. DERIVAȚI BIOREVERSIBILI (PRODRUG-URI)

Obținerea compușilor reversibili cu solubilitate mărită, constituie una dintre căile cele mai frecvent abordate pentru optimizarea solubilității unor compuși în molecula cărora există grupe funcționale: hidroxil, amină, amidă pretabile la modificările structurale impuse de acest deziderat. Menționăm aplicarea a două tipuri de compuși reversibili: a. compuși bioreversibili prin hidroliză: esteri, amide, derivați metilensulfonici, compuși N-Mannich și b. compuși bioreversibili prin ciclizare.

#### 5.3.5.1. DERIVAȚI BIOREVERSIBILI PRIN HIDROLIZĂ

##### 5.3.5.1.1. ESTERI

Esterificarea grupărilor hidroxil bioactive din molecula unor compuși greu solubili, cu acizi bi- sau polibazici, a căror funcție acidă, rămasă disponibilă, este susceptibilă pentru a forma săruri cu alcaliile sau alți cationi anorganici sau organici, a constituit una dintre căile cele mai explorate pentru obținerea unor compuși hidrosolubili în majoritatea claselor de medicamente. Drept componente acide se utilizează în mod frecvent acidul fosforic, succinic, maleic, mai rar ftalic, condiția majoră fiind conversia lor totală și rapidă *in vivo* la compușii părinți, motiv pentru care ei sînt considerați *prodrug-uri* foarte valoroase. În cazul moleculelor chirale, bioreversibilitatea depinde de atacul enzimatic stereospecific, care poate prezenta variații în funcție de specia animală, ceea ce implică precauții deosebite la extrapolarea rezultatelor obținute *in vivo* pe anumite specii de animale, la om, fapt relevat în cazul esterilor oxazepamului (5.XXII) [27].



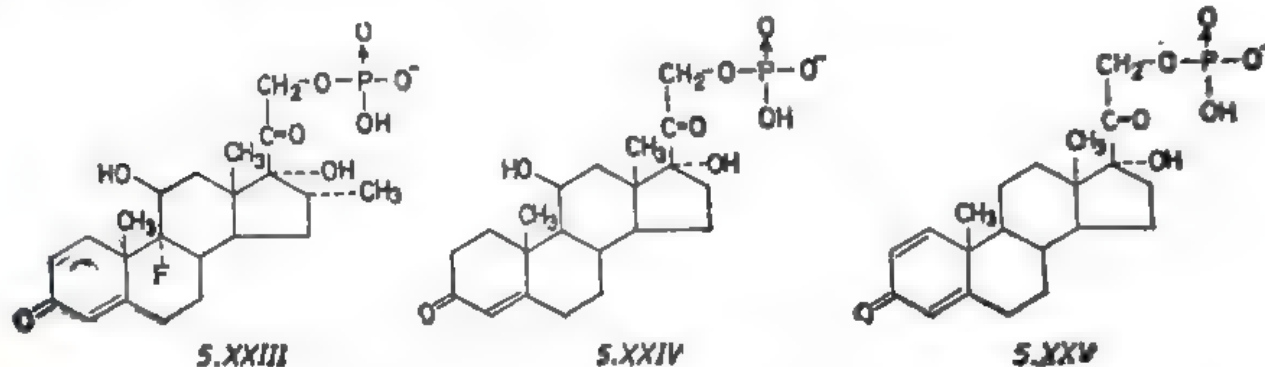
5.XXII

Monocarterfosfații sînt apreciați ca *prodrug-uri* unice, din punctul de vedere al bioactivității *in vivo* și a stabilității soluțiilor *in vitro* [27]. Activitatea lor excelentă *in vivo* poate fi explicată prin răspîndirea largă a fosfatazelor în organism, precum și prin specificitatea avansată de substrat a acestor enzime, care vor contribui la eliberarea rapidă a compusului părinte.



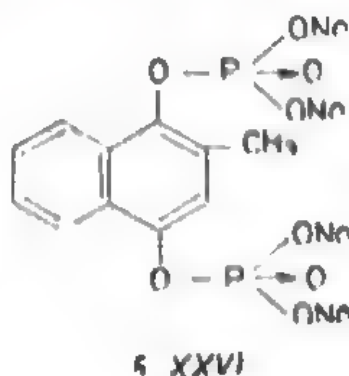
De asemenea, monoesterfosfații posedă o stabilitate excelentă unii fiind stabili în soluție apoasă chiar 1—2 ani, deosebindu-se prin aceasta de majoritatea acil-esterilor. Sub formă dianionică, ei conferă soluțiilor apoase un pH în jur de 7, foarte favorabil și din punctul de vedere al toleranței [27].

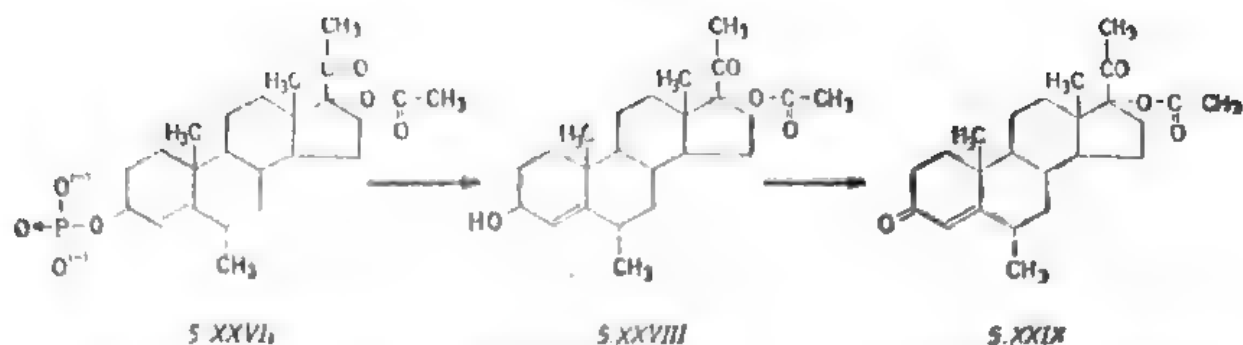
Esterii fosforici au dobândit o foarte largă aplicabilitate în seria vitaminelor, hormonilor steroidici, a unor antibiotice și nucleozide antivirotoice [15] de tip ribavirin, aciclovir etc. Cercetările efectuate au demonstrat că  $T/2$ , de conversie, a fosfatului de dexametazonă (5.XXIII) la compusul părinte *in vivo* este de aproximativ 10 minute [27]. Rezultate asemănătoare s-au obținut și cu 21-fosfatul hidrocoizonului (5.XXIV) sau al prednisolonului (5.XXV).



În seria vitaminelor s-au obținut rezultate foarte bune prin sintetizarea unor derivați solubili ai vitaminei K. (5.XXVI)

În cazul enol-esterilor steroidici, de exemplu 3- $\beta$ -fosfatul de 17- $\alpha$ -acetoxi-6- $\alpha$ -metilpregn-4-en-20-onă. (5.XXVII) reprezintă un *prodrug* hidrosolubil al medroxiprogesteronei (5.XXVIII) [27]. Studiile efectuate au relevat că activitatea progestativă a esterului fosforic a fost comparabilă cu cea a medroxiprogesteronei. Esterul se scindează rapid, fapt confirmat prin cercetări *in vitro* cu fosfatază alcalină, având loc concomitent și conversia la compusul cetoncic părinte (5.XXIX) schema 5.1).





Schema 5.1: Bioconversia 3-beta-fosfatului de 17- $\alpha$ -acet-oxi-6- $\alpha$ -metilpregnen-4-en-20-onă la medroxiprogesteron (după MOROZOWICH [27]).

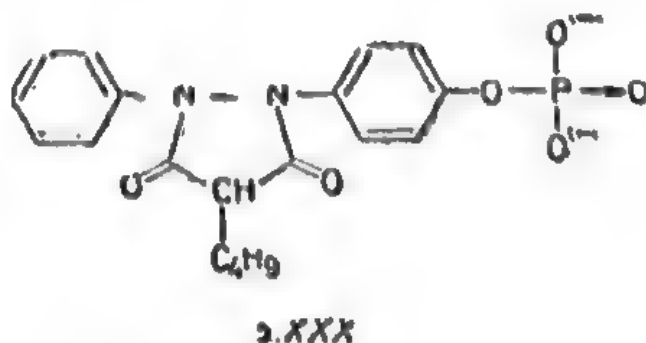
2-Fosfatul clindamicinei reprezintă un *prodrug* hidrosolubil care permite condiționarea antibioticului sub forma unei soluții injectabile stabile și nedureroase, cu efect prompt, datorită clivării rapide a esterului la compusul părinte (cap. 4.2.2).

În mod asemănător se comportă fosfatul oxifenbutazonei (5.XXX), un *prodrug* solubil al acesteia care este caracterizat prin aceleași proprietăți favorabile privind biodisponibilitatea și stabilitatea soluției apoase [27].

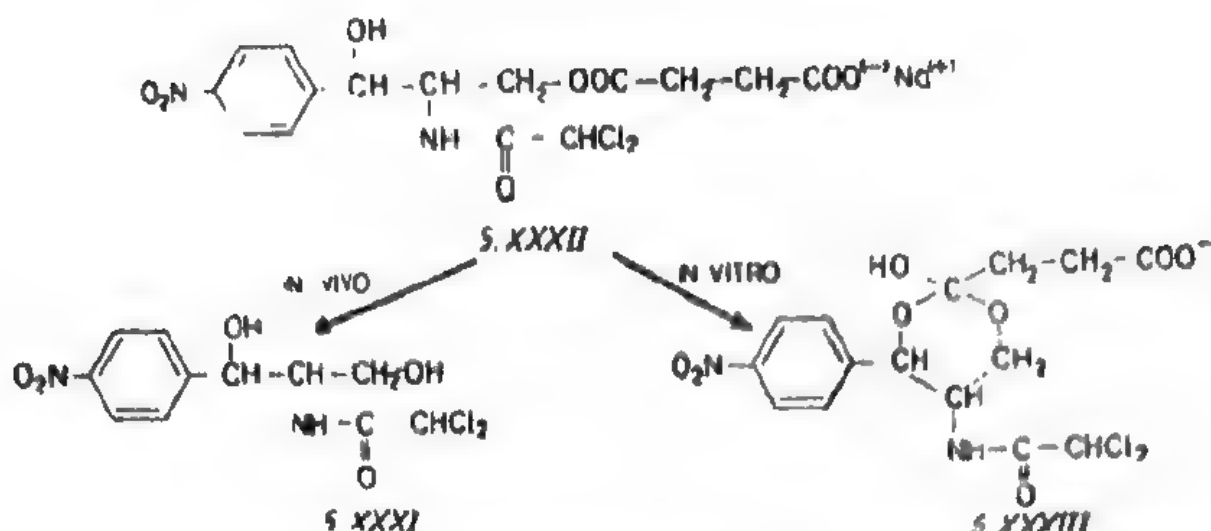
O aplicare, de asemenea, foarte largă au dobândit-o esterii hemisuccinici ai unor molecule bioactive din grupul hormonilor corticosteroidici și antibioticelor, în special a cloramfenicolului (5.XXXI).

Eliberarea compusului părinte are loc *in vivo* sub acțiunea esterazelor din organism. Datorită faptului că esterii succinici ridică, de obicei, probleme referitoare la stabilitatea lor în soluție, condiționarea și livrarea se face sub formă de pulbere liofilizată.

SANDMANN și colab. [29], studiind stabilitatea soluțiilor apoase de hemisuccinat de cloramfenicol și sodiu (5.XXXII), au pus în evidență o reacție puțin obișnuită de interacțiune a grupării succinil cu alcoolul secundar, ducând la obținerea unui hemiortoester (5.XXXIII) (schema 5.2).

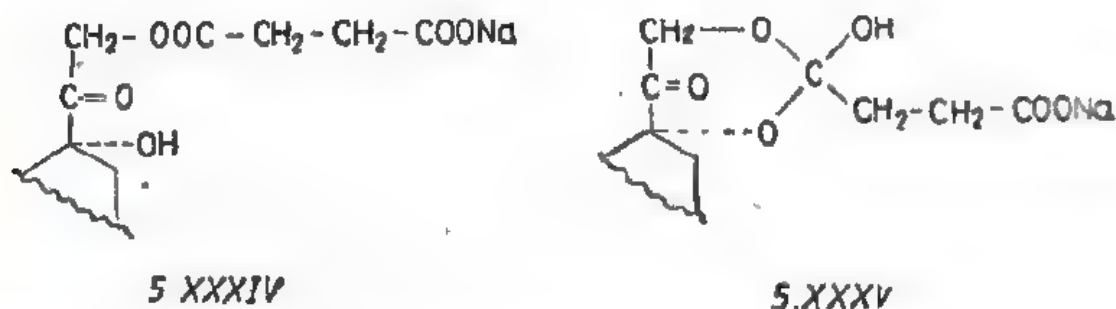






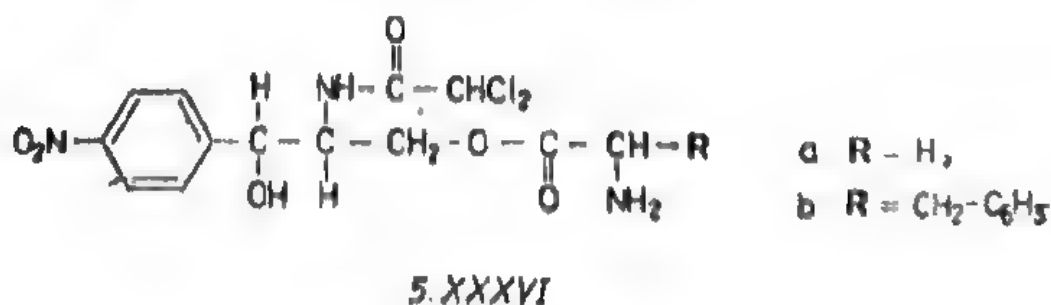
Schema 5.2: Comportamentul hemisuccinatului de cloramfenicol și sodiu *in vivo* și în soluție, *in vitro* (după SANDMAN și colab. [29]).

O reacție similară este posibilă și pentru hemisuccinatul de hidrocoortizon (5.XXXIV). Hemiortoesterul (5.XXXV) format (schema 5.3) fiind mai stabil față de acțiunea esterazelor, va putea fi eliminat sau metabolizat și pe alte căi.



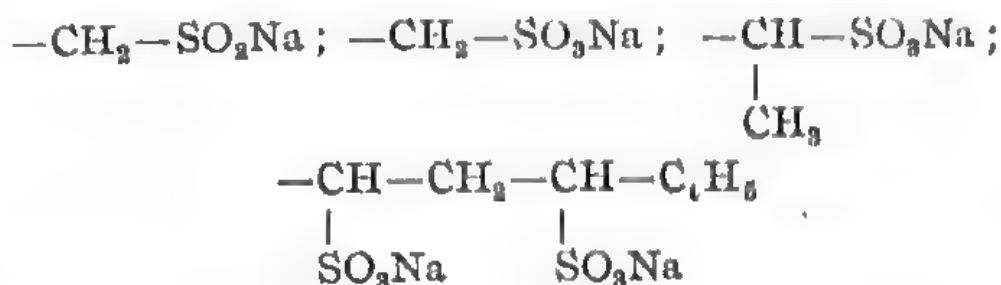
Schema 5.3: Comportamentul hemisuccinatului de hidrocoortizon și sodiu în soluție (după MOROZOWICH [27]).

Interesantă apare și solubilizarea prin introducerea, drept componentă acilantă, a aminoacizilor. Această cale a fost abordată în cazul cloramfenicolului. Prin esterificarea hidroxilului primar cu glicină (5.XXXVI a) sau fenilalanină (5.XXXVI b) s-au obținut *prodrug*-uri solubile utilizate sub formă de săruri [23, 30, 34, 35].

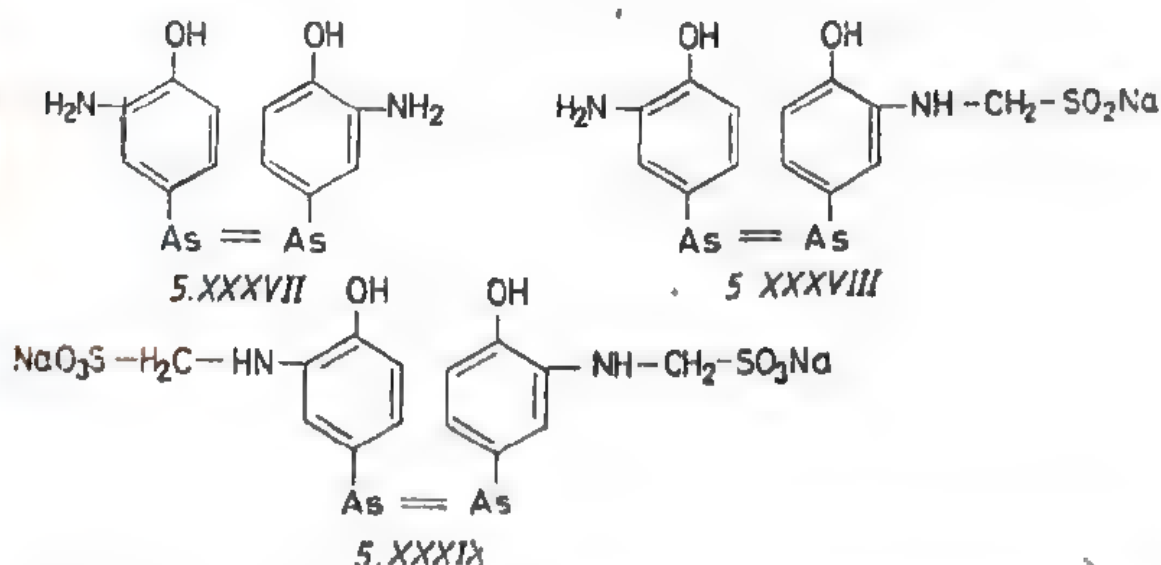


### 5.3.5.1.2. DERIVAȚI METILENSULFONICI

Introducerea indirectă a unor funcții acide s-a putut aplica în cazul unor molecule active, care conțin grupări funcționale amino, capabile să fie transformate în derivați solubili prin atașarea unor resturi polare de tipul:



Această modalitate a fost fructificată în mod deosebit în cazul obținerii derivaților solubili ai salvarsanului. Salvarsanul (5.XXXVII), datorită caracterului său amfoter poate forma săruri solubile atât la grupările amino, cât și la cele fenolice. Clorhidrații, datorită caracterului acid, sînt iritanți, iar sărurile alcaline foarte alterabile, ceea ce a făcut inutilizabile aceste căi de solubilizare și a stimulat cercetările, care au condus în final la obținerea neosalvarsanului (5.XXXVIII) miosalvarsanului (5.XXXIX).



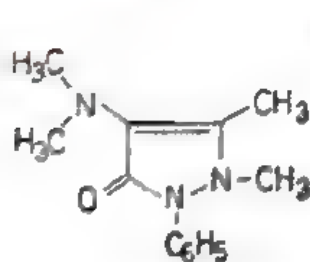
Cercetările efectuate în seria diaminodifenilsulfonelor (5.XL), privind obținerea unor derivați hidrosolubili, au condus la recomandarea derivaților N-metilensulfonici care, pe lângă o solubilitate corespunzătoare, au prezentat și o toxicitate redusă (tabelul 5.3).



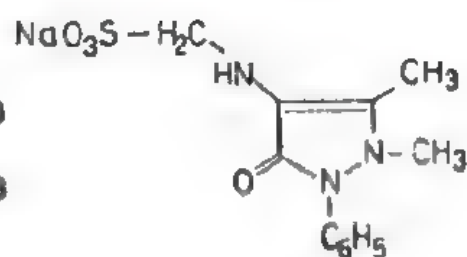
Sulfone hidrosolubile (după BÜCHI [9]).

$R_1 - NH - \text{C}_6\text{H}_4 - SO_2 - \text{C}_6\text{H}_4 - NH - R_2$ <p style="text-align: center;">5. XI</p>		
Denumirea	$R_1$	$R_2$
Diaminodifenilsulfona	H	H
Diasona	$CH_2 - SO_2Na$	$CH_2 - SO_2Na$
Badulona	$CH - SO_2Na$	$CH - SO_2Na$
	$\begin{array}{c}   \\ CH_3 \\   \\ HC - SO_2Na \end{array}$	$\begin{array}{c}   \\ CH_3 \\   \\ HC - SO_2Na \end{array}$
Promina	$\begin{array}{c}   \\ (CHOH)_4 - CH_2 - OH \\   \\ HC - SO_2Na \end{array}$	$\begin{array}{c}   \\ (CHOH)_4 - CH_2 - OH \\   \\ HC - SO_2Na \end{array}$
Sulfetrona	$\begin{array}{c}   \\ H_2C - CH - C_6H_5 \\   \\ SO_2Na \end{array}$	$\begin{array}{c}   \\ H_2C - CH - C_6H_5 \\   \\ SO_2Na \end{array}$

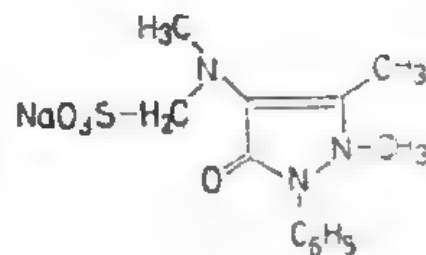
Aplicarea acestui principiu în cazul aminofenazonei (5.XLI) a dus la rezultate foarte bune, derivații metilensulfonici obținuți pretindu-se la prepararea unor soluții apoase de concentrații pînă la 50%. În plus, acestor substanțe le-a fost conferită o anumită specificitate, melubrina (5.XLII) posedînd în special, activitate antireumatismală, iar novalgina (5.XLIII) fiind un analgezic mai puternic decît aminofenazona, care totodată posedă și însușiri antipiretice și antiinflamatorii.



5. XLI



5. XLII



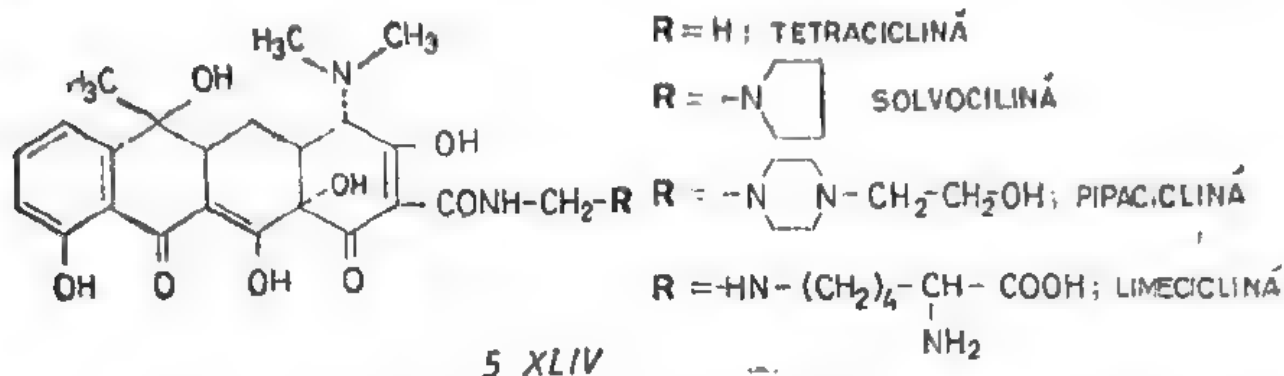
5. XLIII

### 5.3.5.1.3. BAZE MANNICH

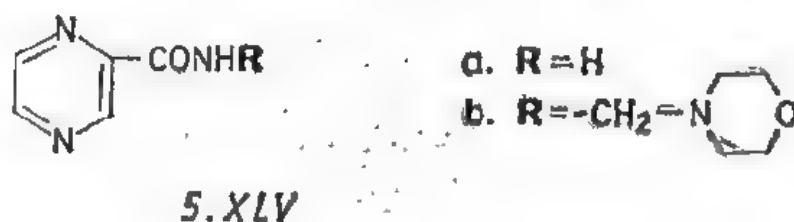
Bazele N-Mannich reprezintă *prodrug-uri* care au fost utilizate inițial pentru creșterea solubilității în apă a compușilor amidici. Transformarea unui compus de tip amidic în bază

Mannich are loc prin condensarea amidei cu formol și o bază secundară. Astfel, se introduce o entitate amidică ușor ionizabilă, care permite prepararea de derivați solubili. Bazele Mannich în organism se scindează cantitativ cu viteze determinate de pH-ul mediului și diferiți factori structurali.

Aplicarea acestui principiu în seria tetraciclinelor (5.XL) a permis obținerea unor derivați hidrosolubili valoroși, de exemplu solvocilină, pipaciclină sau limecicină.

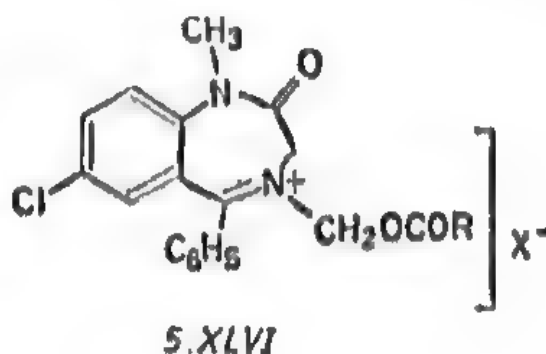


În mod asemănător, a fost potențată solubilitatea tuberculostaticului pirazinamidă (5.XLV a) prin condensare cu formol și morfolină la morfazinamidă (5.XLV b).



#### 5.3.5.1.4. BAZE CUATERNARE „LABILE”

Recent a fost elaborată o nouă metodă de solubilizare prin transformarea unor baze heterociclice, aparent dificil derivatizabile, în baze cuaternare labile, prin aciloximetilare [2]. Compușii obținuți sînt hidrolizați *in vivo* la compusul părinte activ. Aplicarea acestei metode a dat rezultate bune în cazul diazepamului (5.XLVI).



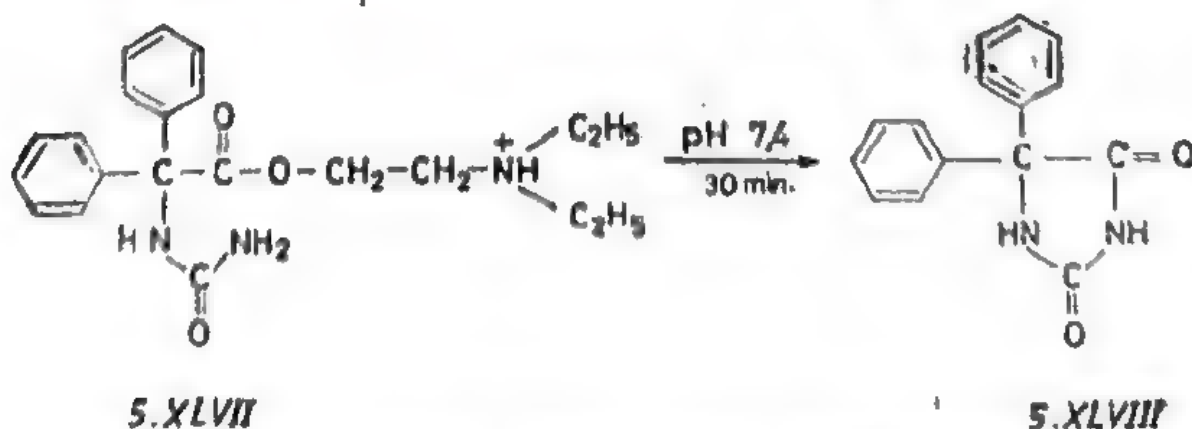
### 5.3.5.2. DERIVAȚI BIOREVERSIBILI PRIN CICLIZARE

În ultimul timp literatura de specialitate semnalează preocupări privind abordarea unor noi *prodrug*-uri care sînt bioreversibile prin ciclizare (cap. 2.1.2.2) pentru substanțele aparent dificil derivatizabile sau ale căror derivați nu sînt compatibili cu pH-ul fiziologic [6, 7, 31, 33]. Din această categorie fac parte benzodiazepinele, barbituricele, hidantoinenele, gama-lactonele și alte imide ciclice.

Cercetările asupra optimizării solubilității în apă, prin abordarea acestor *prodrug*-uri, au condus la rezultate bune în cazul hidantoinelor (fenitoină, mefenitoină, nitrofurantoină), diazepamului și altor benzodiazepine.

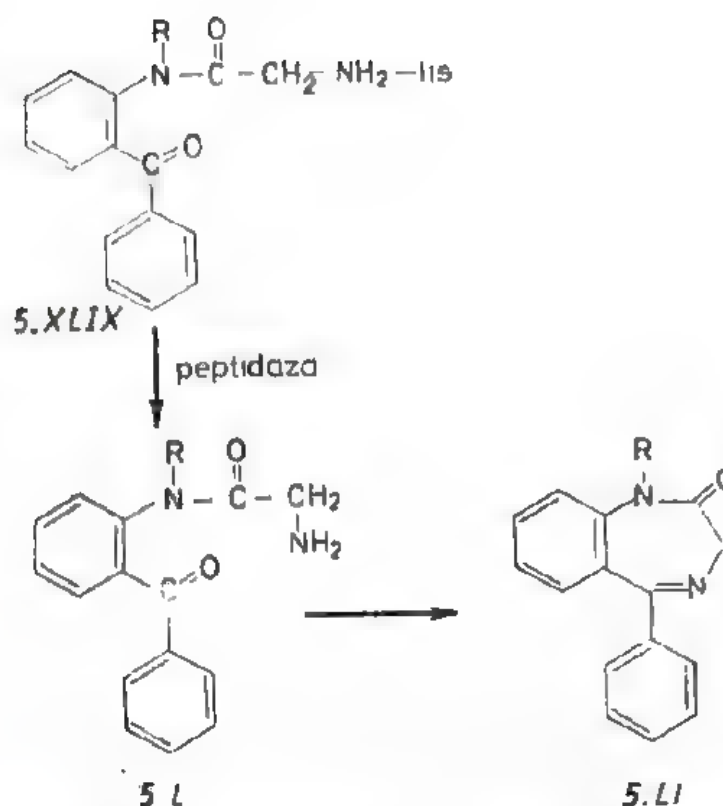
STELLA și colab. [33], avînd în vedere că, hidantoinenele sub forma sărurilor de sodiu, solubile în apă, sînt prea alcaline și dureroase la injectare, propun ca *prodrug*-uri esterii bazici ai acizilor hidantoinici corespunzători hidantoinenei bioactive. În acest scop, STELLA și HIGUCHI [31] sintetizează esterul acidului difenilhidantoinic cu dietilaminoetanolul sub formă de săruri, nitrat, sulfat (5.XLVII), fiind preferat sulfatul datorită unei solubilități mai bune în apă. Conversia esterului (5.XLVII) la hidantoină (5.XLVIII) este estimată prin  $T/2$  la diferite valori de pH (pH = 5, la 3 zile; pH = 6, 11 ore; pH = 7, 4, 30 minute) (schema 5.4). Studiile farmacocinetice efectuate de GLASKO și colab. [13] au demonstrat că hidantoina obținută prezintă un interes deosebit datorită solubilității sale ridicate în apă (308 mg/ml) și a conversiei rapide la difenilhidantoină. Produsul prezintă o bună biodisponibilitate la administrarea sa pe cale orală, cît și intramusculară sau intravenoasă.

O rezolvare analoagă s-a propus recent în cazul diazepamului care, datorită solubilității sale slabe în apă, este solubilizat



Schema 5.4: Bioconversia prin ciclizare a esterului bazic al difenilhidantoinenei la hidantoină în condiții fiziologice (după STELLA și HIGUCHI [31]).





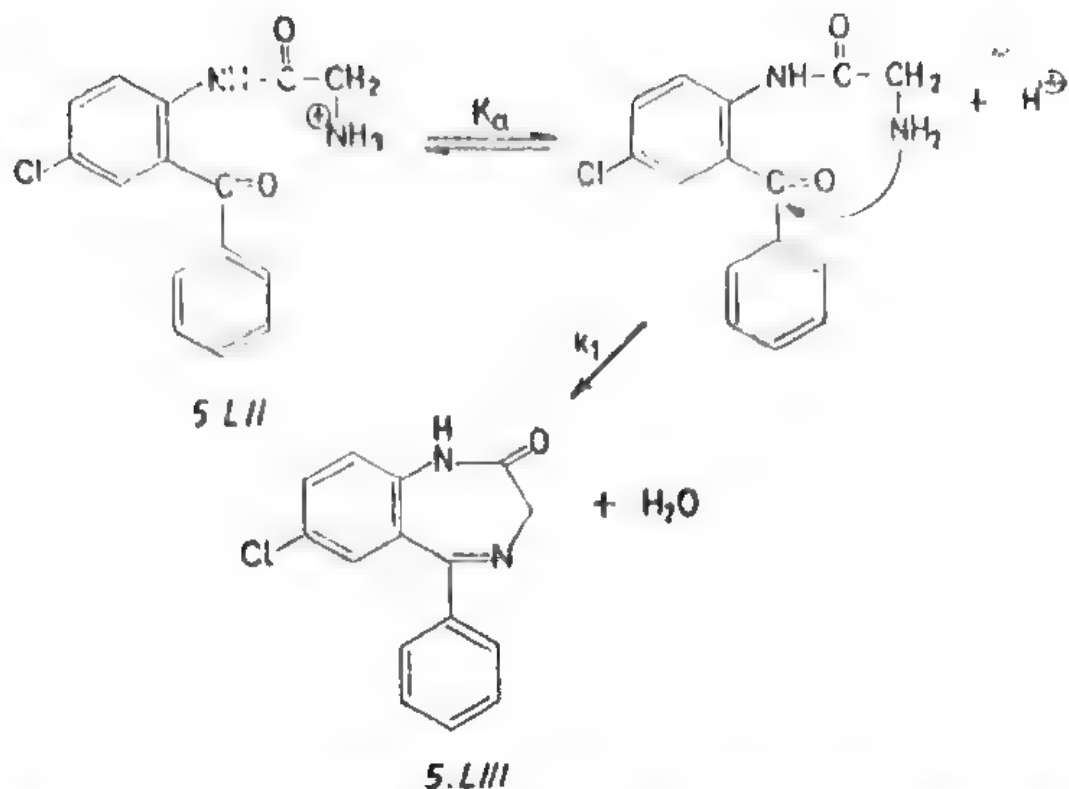
Schema 5.5: Bioconversia dipeptidei 2-amino-benzofenonei la benzodiazepină *in vivo* (după BUNGAARD [7]).

pentru uzul injectabil în propilenglicol, etanol și alți cosolvenți. Absorbția substanței active din aceste forme este înceatăă și incompletă datorită precipitării la locul de injectare, putând totodată cauza durere și iritație locală sau chiar necroză.

Optimizarea hidrosolubilității diazepamului, în domeniul unui pH fiziologic, a fost efectuată recent [16, 17] prin considerarea că, dipeptidele 2-aminobenzofenonei (5.XLIX) pot servi ca *prodrug*-uri potențial hidrosolubile pentru diazepam și alte 1,4-benzodiazepine similare. Acestea, sub acțiunea peptidazelor, sînt scindate *in vivo* la 2-aminoacetamidobenzofenonă (5.L), care prin ciclizare spontană, trece în derivatul benzodiazepinic (5.LI) (schema 5.5).

BUNGAARD [7] studiază cinetica și mecanismul reacției de ciclizare în soluție apoasă a 2-aminoacetamido-5-clor-benzofenonei (5.LII), considerată ca un *prodrug* cu ciclul deschis al demetildiazepamului (5.LIII).

Autorul constată că, la pH neutru sau alcalin, ciclizarea are loc cantitativ,  $T/2$  al conversiei la pH 7,4 fiind de 15 minute. În mediu acid este favorizată prezența formei cu ciclul deschis. Dependența echilibrului de reacție de pH indică faptul



Schema 5.6: Mecanismul de ciclizare al derivatului 2-aminoacetamido-5-clorbenzofenonei la N-demetildiazepam (după BUNDGAARD [7]).

că mecanismul reacției de ciclizare poate fi formulat ca o adiție intramoleculară nucleofilă a grupării amino neprotonate la carbonilul benzofenonei (schema 5.6).

## BIBLIOGRAFIE

1. ARIENS, E. J.: *Modulation of pharmacokinetics by molecular manipulation*, in *Drug design*, vol. II, Academic Press, New York, London (1971) 1–127.
2. BODOR, N.: *Novel approaches for the design of membrane transport properties of drugs*, in *Design of biopharmaceutical properties through prodrugs and analogs*, cap. 7 (Ed., B. Roche) APA, Washington (1977) 99–135.
3. BORKA, L.: *The polymorphism of indomethacine*, *Acta Pharm. Suec.*, 11 (1974) 295–304.
4. BORTOLETTI, B., FRANCISCONI, G., PERIOTO, T. și VIGNOLO, M.: *Dimorfismo dei cristalli del clorodiazepossido cloridrat*, *Farm.*, ed. pr., 22 (1967) 34–39.
5. BRANDSTÄTTER-KUHNERT, M. și MARTINEK, A.: *Effect of polymorphism on the solubility of pharmaceuticals*, *Microchim. Acta*, 5–6 (1965) 909–919.
6. BUNDGAARD, H. și LARSEN, C.: *Pro-drugs as delivery system. Cyclization of methyl esters of succinamic and glutaramic acids to the corresponding*

- imides (Phensuximide and glutethimide) in aqueous solutions, *Acta Pharm. Suec.*, **16** (1979) 309–318.
7. BUNDGAARD, H.: Pro-drugs as drug delivery systems. IX. Reversible cyclization kinetics of 2-aminoacetamido-5-chlorobenzophenone to demethyldiazepam in aqueous solution, *Acta Pharm. Chem. Sci. Ed.*, **8** (1980) 15–28.
  8. BUNTON, C. A., LEWELLYN, D. R., OLDFHAM, K. G. și VERNON, C.A.: The reactions of organic phosphates, Part. I. The hydrolysis of methyl dihydrogen phosphate, *J. Chem. Soc.*, (1958) 2574–2587.
  9. BÜCHI, J.: *Grundlagen der Arzneimittelforschung und der synthetischen Arzneimittel*, Birkhäuser Verlag, Basel, Stuttgart (1963).
  10. CHARONNAT, R. și BOIME, A.: Properties and structure of isonicotinyl hydrazide p-aminosalicylate, *C. R. Acad. Sci.*, **236** (1953) 2410–2411.
  11. DUDUTZ, G. K.: Contribuții la studiul unor compuși ai acidului boric cu substanțe polihidroxiice sau tioderivați, Teză de doctorat, Litografia IMP, Cluj-Napoca (1978).
  12. FARMACOPEEA ROMÂNĂ, Ed. IX, Editura medicală, București (1976) 513.
  13. GLAZKO, A. J., DILL, A. A., WHELOCK, R. H., YOUNG, R. M., NEMANICH, A. CROSBY L. și STELLA, V.: The metabolic disposition of a novel 5.5.-diphenylhydantoin pro-drug, în *Prodrugs as novel delivery systems* (Ed., T. Higuchi și V. Stella), ACS Symposiums Series, Washington D.C. (1975) 184–196.
  14. GRECU, I., MONCIU, D.: Polimorfismul și activitatea medicamentelor, Editura medicală, București (1975).
  15. HANESSIAN, S.: The N<sup>6</sup>-(Dimethylamino)-methylene derivative of 9-beta-D-arabinofuranosyladenin as an antiviral agent, *J. Med. Chem.*, **16** (1973) 290–292.
  16. HASSAL, C. H., HOLMES, S. W., JOHNSON W. H., SMITHEN, E. și THOMAS, W. A.: A substituted phenyl-ketone containing a dipeptide residue, *Chem. Abstr.*, **90** (1979) 138205k.
  17. HIRAI, K., ISHIBA, T. SUGIMOTO, H., SASAKURA, K., FUJISHITA, T., TSUKINOKI, Y. și HIROSE, K.: Benzophenone related compounds, Part. I. Peptidoaminobenzophenones — novel open ring derivatives of 1.4-benzodiazepin, *Chem. Pharm. Bull. (Tokio)*, **26** (1978) 1947–1950.
  18. HÜCKEL, W. și ROSNIUS R.: Gegenseitige Löslichkeitsbeeinflussung von Salicylaten zweiwertiger Metalle mit Pyramidon und Antipyrin, *Arch. Pharmaz.*, **293** (1960) 159–169.
  19. JACOBI, H., LANGE, A. și PFLEGER, K.: Comparative studies on soluble theophylline derivatives, *Arzneim.-Forsch.* **6** (1956) 41–43.
  20. KANKI, M. și SEKIGUCHI, K.: Dissolution behavior of solid drugs. I. Improvement and simplification of dissolution rate measurement and its application to solubility determination, *Chem. Pharm. Bull.*, **21** (1973) 871–878.
  21. KANKI, M. și SEKIGUCHI, K.: Dissolution behavior of solid drugs. II. Determination of the transition temperature of sulfathiazole polymorphs by measuring the initial dissolution rates, *Chem. Pharm. Bull.*, **21** (1973) 878–884.
  22. KOPIER, A.: Polymorphism of organic compound, *Mikrochemie ver., Mikrochim. Acta.*, **34** (1948) 15–24.
  23. LAFARQIM I.A.B. S. A.: Chloramphenicol phenylalaninate, *Chem. Abstr.*, **78** (1973) 110865d.
  24. LE PAGE G. A., LIN, T. Y., ORTH, R. E. și GOTTLIER, J. A.: 5-Nucleotides as potential formulations for administering nucleoside analogs in man, *Cancer Res.*, **32** (1972) 2441–2444.
  25. LEUCUȚA, S.: *Introducere în biofarmacie*, Editura Dacia, Cluj-Napoca (1975)



26. MEYSTRE, C.H. și MIESCHER, K.: *Über Steroide*. 35. Zur Darstellung von Sacharidderivaten der Steroide, *Helv. Chim. Acta.*, **27** (1944) 231—236.
27. MOROZOWICH, W., CHO, M.J. și KEZDY, P.J.: *Application of physical organic principles to drug design*, Cap. 3. *Design of biopharmaceutical properties through prodrugs and analogs*. (Ed., B. Roche), APA, Washington (1977) 344—391.
28. PHARMACOPOEA HELVETICA, V, *Druck und Verlag Stämpfli*, Berna (1941).
29. SANDMAN, B., SZULCZEWSKY, D., WINHEUSER, J. și HIGUCHI, T.: *Rearrangement of chloramphenicol 3 monosuccinate*, *J. Pharm. Sci.*, **59** (1970) 427—428.
30. STAMPA, D. și DEL CORAL.: *Chloramphenicol glycinate*, *Chem. Abstr.*, **69** (1968) 35701f.
31. STELLA, V. și HIGUCHI, T.: *Esters of hydantoinic acids as prodrugs of hydantoines*, *J. Pharm. Sci.*, **62** (1973) 962—967.
32. STELLA, V.: *Prodrugs an overview and definition*, in *Prodrugs a novel delivery system* (Ed., T. Higuchi și V. Stella), ACS, Symposium Series, Washington D.C. (1975) 1—116.
33. STELLA, V., HIGUCHI, T., HUSSAIN, A și TRUELOVE, T.: *The chemistry of a novel 5.5-diphenylhydantion prodrug*, in *Prodrugs as a novel delivery system* (Ed., T. Higuchi și V. Stella), ACS, Symposium Series, Washington D.C. (1975) 154—184.
34. ZAMBON, S.: *Chloramphenicol glycinate and its salts*, *Chem. Abstr.*, **55** (1961) 463c.
35. ZAMBON, S.: *Chloramphenicol glycinate*, *Chem. Abstr.*, **64** (1966) 19770d.

## 6. OPTIMIZAREA BIODISPONIBILITĂȚII SISTEMICE

Este bine cunoscut faptul că, multe medicamente administrate pe cale orală sau pe altă cale, care necesită un proces absorbtiv (intramuscular, rectal, sublingual etc.), sînt mai puțin active și adeseori activitatea lor se instalează după un timp oarecare, spre deosebire de medicamentele administrate intravenos. În cele mai multe cazuri activitatea scăzută rezultă din incapacitatea substanței medicamentoase de a ajunge în compartimentul central în cantitate suficientă. Limitarea biodisponibilității este cauzată de eliberarea inefficientă a substanței medicamentoase din forma administrată, instabilitatea sa în mediul gastric, sensibilitatea mărită față de efectele primului pasaj și absorbția redusă prin bariera gastrointestinală. Aceste limitări pot fi evitate pe mai multe căi: farmacotehnic și chimic, prin modularea structurii moleculare a substanței bioactive și/sau a compartimentelor (modificarea pH-ului etc.).

În continuare, se vor trata problemele privind modularea structurii moleculare pentru depășirea barierelor menționate.

### 6.1. ABSORBȚIA

Absorbția substanțelor medicamentoase cedate la locul administrării din forma farmaceutică se conformează legilor generale privind traversarea prin membrane. Substanța medicamentoasă este supusă principiilor de transport dintr-un compartiment apos în alt compartiment apos, de-a curmezișul unei bariere lipidice. Viteza și gradul de absorbție depind de două procese diferite: dizolvarea în apă (lichidele organismului) și permeabilitatea prin membrană, care sînt în relație invers proporțională [65]. Primul proces este dictat de solubilitatea substanței medicamentoase, al doilea de coeficientul de partiție lipide/apă. În funcție de natura substanței medicamentoase și de pH-ul

mediului, unul din cei doi factori poate avea un caracter limitant pentru viteza de absorbție. Substanțele foarte solubile în apă penetrează greu bariera lipidică biologică. În cazul acestor substanțe, faza limitantă a vitezei de absorbție este viteza de permeabilitate, de traversare a membranei. În cazul substanțelor greu solubile în apă, faza limitantă a vitezei de absorbție este viteza de dizolvare.

Evaluarea celor doi parametri fizico-chimici și stabilirea fazei limitante de viteză este deosebit de importantă pentru luarea deciziei de modulare a structurii, pentru optimizarea absorbției. În acest scop, se cunosc o serie de metode de determinare a dizolvării și a permeabilității, referate competent de CRUCEANU [36] și LEUCUȚA [71].

În cazul în care faza limitantă a vitezei de absorbție este dizolvarea, aceasta se poate optimiza prin formulare, respectiv farmacotehnic, sau prin alegerea unui derivat solubil al principiului activ, prin optimizarea solubilității sale în apă.

Dacă faza limitantă pentru viteza de absorbție este permeabilitatea intrinsecă a substanței medicamentoase, optimizarea nu se poate realiza farmacotehnic, ci numai prin substituirea principiului activ cu un derivat corespunzător. Asemenea derivați trebuie să îndeplinească atât condițiile optime de dizolvare cât și de traversare a membranei. Uneori chiar dacă substanța activă întrunește aceste calități, biodisponibilitatea poate rămâne redusă datorită instabilității sale în sucurile gastrointestinale și metabolizării rapide în peretele intestinal și/sau la nivelul ficatului.

#### 6.1.1. DIZOLVAREA

Dizolvarea substanțelor medicamentoase în sucurile gastrointestinale din forma farmaceutică decurge conform legii lui NOYES și WHITNEY [cit. 1] exprimată prin relația:

$$dc/dt = KS(C_s - C) \quad \text{ec. 6.1}$$

în care  $K$  este egal cu  $D/h$ . Din relație rezultă că, viteza de dizolvare este direct proporțională cu constanta de difuzie ( $D$ ), suprafața specifică ( $S$ ) și solubilitatea de saturație ( $C_s$ ) determinată de structura chimică a substanței medicamentoase, de pH-ul mediului, iar în cazul substanțelor solide, de natura și tăria forțelor de coeziune din cristale, de imperfecțiunile cristalelor, de tranziția polimorfă. Viteza dizolvării este invers proporțională cu grosimea stratului de difuzie ( $h$ ). Ea depinde într-o



măsură redusă de concentrația inițială a substanței în mediu ( $C$ ) care, în momentul administrării, este nulă sau neglijabilă. Optimizarea dizolvării în vederea absorbției se va axa deci pe reducerea mărimii particulelor, a energiei de cristal și a stabilității formelor polimorfe, pe creșterea polarității, prin introducerea de grupări polare, iar pentru electroliți, pe creșterea gradului de disociere.

Cu toate că metodele de reducere a mărimii particulelor și de obținere a formelor polimorfe metastabile mai solubile sînt de ordin fizic și nu afectează structura chimică a moleculei, ele au fost amintite aici succint în intenția de a trata integral metodele de optimizare a tuturor parametrilor implicați în legea dizolvării.

#### 6.1.1.1. REDUCEREA MĂRIMII PARTICULELOR

Suprafața specifică a particulelor substanțelor medicamentoase este parametrul cel mai ușor de optimizat. Ea se mărește prin reducerea mărimii particulelor. Un exemplu este oferit de griseofulvină (6.IIa) care micronizată, printr-o creștere de 6 ori a suprafeței specifice față de griseofulvina nem micronizată, înregistrează o absorbție de 2—5 ori mai mare [7] (fig. 6.1).

Reducerea mărimii particulelor și creșterea vitezei de dizolvare nu poate fi aplicată în orice situație. Astfel substanțele sensibile la suc gastric prin creșterea suprafeței sînt descompuse cu mai multă ușurință. De asemenea, micronizarea poate conduce la creșterea toxicității. Griseofulvina *M* (micronizată) este mult mai toxică decît griseofulvina nem micronizată.

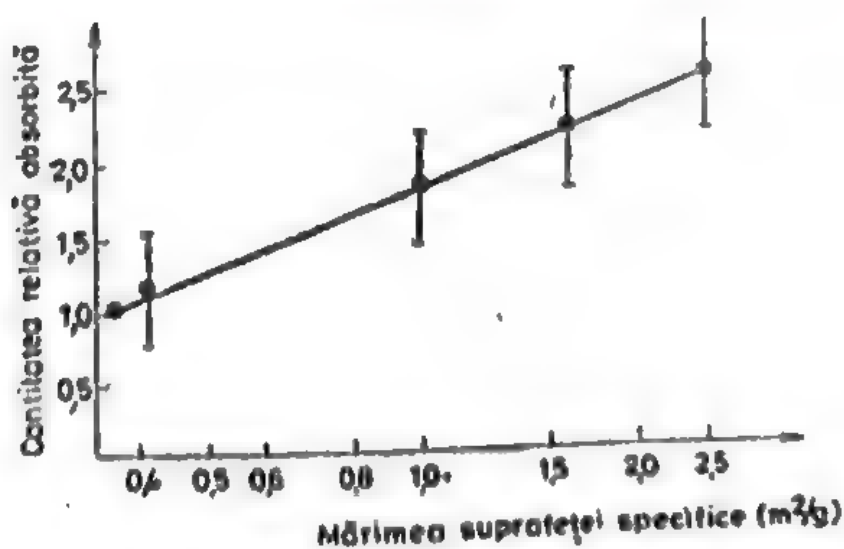


Fig. 6.1: Creșterea absorbției griseofulvinei în funcție de mărimea suprafeței specifice a particulelor (după ATKINSON și colab. [7]).

Se cunoaște faptul că, o anumită substanță solidă se poate prezenta în mai multe forme cristaline care se deosebesc prin solubilitatea lor în apă, punctul de topire și stabilitate (cap. 5.3.1). Modificarea cu punctul de topire cel mai scăzut prezintă solubilitatea cea mai mare și corespunde formelor metastabile. Formele metastabile se obțin prin alegerea corespunzătoare a condițiilor de cristalizare din soluție (solvent, temperatură, pH, viteză de cristalizare) sau din topitură, prin sublimare pe suprafețe diferite, sublimare în vid, prin adăugare de impurități [50].

Frecvența polimorfismului în structura cristalografică a substanțelor organice și dependența bioactivității de una dintre formele polimorfe a impus cercetarea atentă a condițiilor de obținere și a metodelor de evaluare a formelor metastabile. Determinarea formelor metastabile este posibilă prin evaluarea entropiei și entalpiei de tranziție și de fuziune, cuplată cu urmărirea spectrelor IR și a difracției cu raze X în seriile înrudite [50].

Prelucrarea modificărilor metastabile în diferite forme farmaceutice necesită alegerea riguroasă a adjuvanților de așa manieră încât aceștia să împiedice evoluția formei metastabile, termodinamic mai puțin stabilă, spre forma termodinamic stabilă și mai puțin activă. De obicei, alegerea formei metastabile se preferă pentru preparatele care se consumă într-un timp care nu depășește intervalul necesar transformării sale în forma stabilă.

Exemple de substanțe mai active în forma metastabilă aplicate în terapeutică sînt numeroase, mai ales, în cadrul antibioticelor, hormonilor steroizi, barbituricelor, sulfamidelor, acidului acetilsalicilic și a altor substanțe medicamentoase organice. Aceste probleme sînt referate de GRECU și MONCIU [50]. Ne vom opri numai asupra palmitatului de cloramfenicol (4.VI a) care a rezultat din studiile privind optimizarea gustului (cap. 4.1.2.1.)

Suspensia de palmitat de cloramfenicol a prezentat la scurt timp după aplicare o eficiență inconstantă [4].

Studiile microscopice și microbiologice efectuate pe suspensii [18] condiționate cu diferite sorturi de palmitat de cloramfenicol, au dovedit existența a 3 forme polimorfe care se comportă diferit în reacția de hidroliză.

Cele 3 forme polimorfe identificate prin spectroscopie în IR și difractometrie cu raze X [2] au fost caracterizate și



denumite cu literele alfabetului A, B, C, dintre care forma B metastabilă s-a dovedit activă. S-a demonstrat [3] prin cercetarea absorbției unor amestecuri ale formelor A și B, conținând proporții diferite din B (25, 50 75%), comparativ cu absorbția formei B pure, că, absorbția crește proporțional cu concentrația polimorfului B, metastabil, denumit de alți autori și forma alfa (fig. 6.2).

CRUCEANU și colab. [37], studiind relația între formele polimorfe și hidroliza enzimatică *in vivo*, pe două sorturi de amestec, au ajuns la aceleași concluzii. Particulele de dimensiuni mai mari de 10 microni ale sortului denumit „polimorf” au fost inactive, rezistente la hidroliza enzimatică, spre deosebire de amestecul de forme amorfe și cristale aciculare foarte fine denumit „nonpolimorf”, care se hidrolizează cu ușurință.

Cercetările lui ANDERSGAARD și colab. [5] au relevat faptul că hidroliza palmitatului de cloramfenicol catalizată de lipaza pancreatică are loc în faza solidă, prin absorbția enzimei pe particulele de cloramfenicol. Aceasta subliniază importanța unei anumite forme polimorfe pentru formarea soluțiilor micelare, favorabile activității enzimei (cap. 2.1.2.1.1). În condiționarea suspensiilor de palmitat de cloramfenicol s-a impus forma metastabilă B care se obține în condiții riguroase de cristalizare. Determinarea sa cu ajutorul spectrelor IR este oficializată între condițiile de calitate prezentate de FR ed. IX.

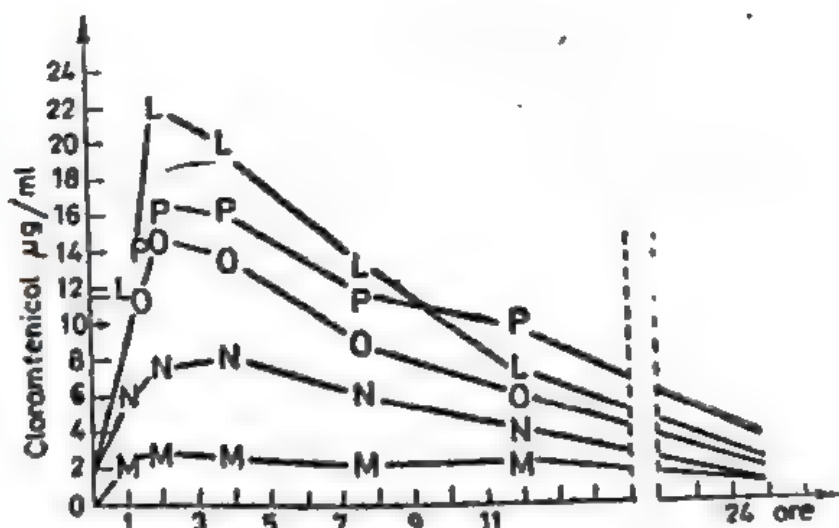
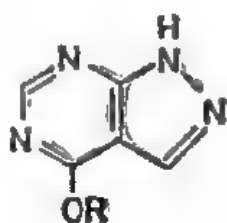


Fig. 6.2: Concentrația în ser a unei suspensii de cloramfenicol (amestec de polimorf A+B) (după AGUIAR și ZEMLER [3]). Polimorf B în suspensie %: M = 0; N = 25; O = 50; P = 75; L = 100.



### 6.1.1.3. REDUCEREA ENERGIEI DE CRISTAL PE CALEA DERIVATIZĂRII

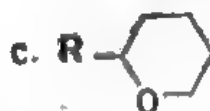
Reducerea energiei de cristal se poate realiza prin abordarea derivaților cu puncte de topire mai joase decât compusul părinte. HUSSAIN și RYTTING [60], avînd în vedere că solubilitatea redusă a alopurinolului (6.Ia), de 0,78 mg/ml, se datorește legăturilor intermoleculare puternice din rețeaua cristalină, confirmate de punctul de topire foarte ridicat de 365°, au sintetizat derivați ai alopurinolului (6.Ib, c) cu puncte de topire mai scăzute, care într-adevăr s-au dovedit mult mai solubili în apă. Compușii obținuți sînt reversibili în condiții acide. Autorii n-au putut demonstra însă biodisponibilitatea lor.



6.I

a. R=H

b. R=  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OC}_2\text{H}_5$



### 6.1.1.4. CONTRIBUȚIA SOLVATĂRII

Un factor important care influențează dizolvarea substanțelor medicamentoase este procesul de solvatare, de formare a solvaților, în special cu apa, denumiți hidrați. Formarea hidraților are loc cu atît mai ușor cu cît substanța este mai polară. Apa se leagă de neelectroliți prin legături de hidrogen, iar solvații acestora au o solubilitate mai mare decît formele nesolvatate. Astfel, solvatul prednisolonei este mult mai solubil decît prednisolona. În cazul electroliților, molecula de apă se leagă de cation prin legături ion-dipol, iar de anion, prin legături de hidrogen. Sărurile cationilor bivalenți și trivalenți se solvatează puternic, încît în condiții de saturare, solvații din soluție depun sub forma de cristalohidrați. Aceștia, comparativ cu sărurile anhidre, se dizolvă mai greu.

O solubilitate mai mare a formelor anhidre față de cele ale cristalohidraților s-a constatat și în cazul ampicilinei (6. XXXa). Aceasta, sub forma anhidră, la 37°, este mai solubilă cu 20% decît trihidratul [cit. 50]. Studiile privind relațiile dintre solubilitatea, absorbția și activitatea farmacologică a ampicilinei anhidre și trihidratate, *in vitro* și *in vivo*, administrată, sub

formă de capsule a 250 mg, au arătat că, ampicilina anhidră produce o concentrație sanguină mai ridicată care se instalează mai repede decât dacă administrarea ei se face ca trihidrat.

Aceste concluzii sînt în contradicție cu cercetările lui HILL, [56] care susține o absorbție echivalentă și o dizolvare identică. Autorii au urmărit solubilitatea în apă și acid clorhidric la 37° în condiții absolut identice pentru forma anhidră și trihidrat fără a observa diferențe semnificative.

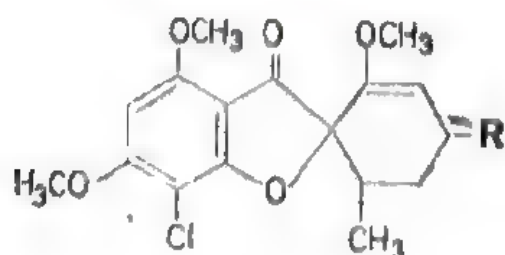
#### 6.1.1.5. CREȘTEREA CARACTERULUI POLAR

Solubilitatea în apă și respectiv în lichidele organismului este dependentă în mare măsură de caracterul polar al moleculei, de prezența în structura sa a funcțiilor polare: oxidril, carboxil, amină, oximă. Optimizarea solubilității substanțelor medicamentoase se poate realiza prin introducerea grupărilor polare în moleculă fără a afecta entitatea bioactivă, respectiv prin abordarea analogilor și prin introducerea de proentități, polare (resturi acilante de oxiacizi, acizi bibazici, resturi aminometilenice), respectiv, prin sinteza *prodrug*-urilor.

În unele cazuri, analogii obținuți prin introducerea grupărilor oxidril, oxo sînt trecuți apoi în *prodrug*-uri de tip ester, oximă, eter, utilizînd proentități puternic polare și/sau ionizabile.

Menționăm cercetările din domeniul griseofulvinei (6.IIa) [46] prin introducerea în poziția 4 a grupelor polare: oxidril, oxo și apoi derivatizarea 4'-hidroxigriseofulvinei (6.IIb) la ester hemisuccinic (6.IIc) și a 4'-oxo-griseofulvinei (6.IId) la 4'-griseofulvinoxima (6.IIe) și eterul acesteia cu acidul glicolic (6.IIf).

Deși toți compușii se dizolvă mai bine decât griseofulvina nici unul, în administrarea orală, nu s-a dovedit superior, deși 4'-hidroxigriseofulvina este un metabolit mai activ decât griseofulvina. Acest fapt s-a atribuit eliminării sale prea rapide tocmai datorită polarității avansate ( $T/2$  al griseofulvinei este de 70' iar al 4'-hidroxigriseofulvinei de 28').



- a.  $R = H, H$
- b.  $R = OH, H$
- c.  $R = OCOCH_2CH_2COOH, H$
- d.  $R = O$
- e.  $R = NOH$
- f.  $R = NOCH_2COOH$

6 II

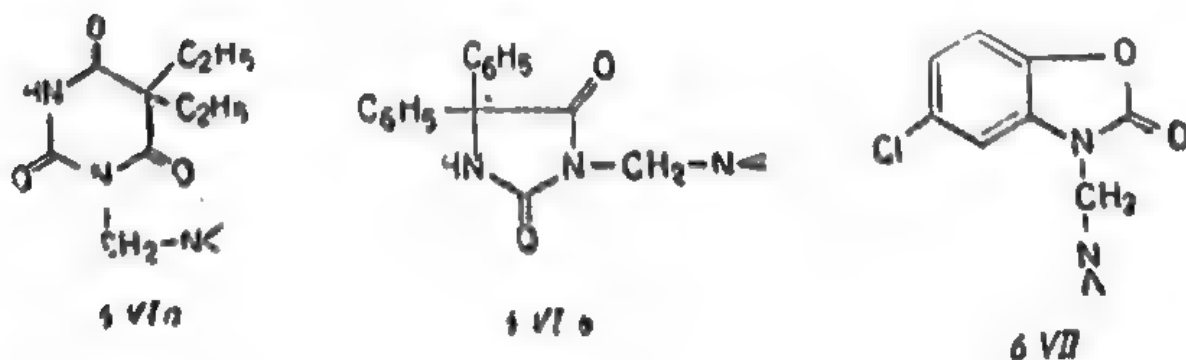
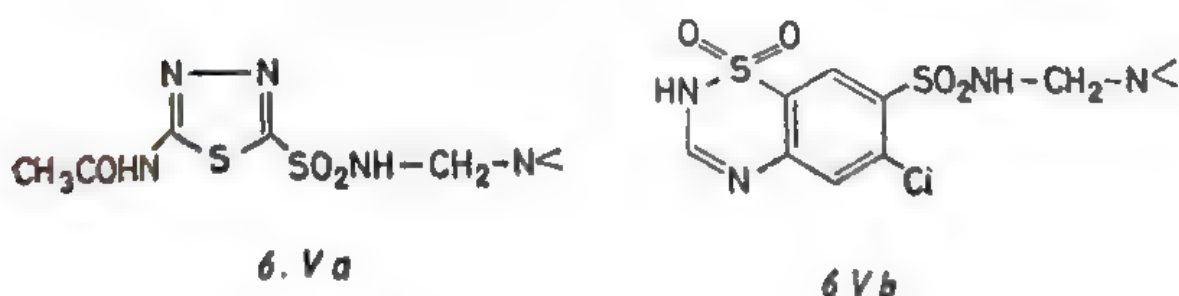
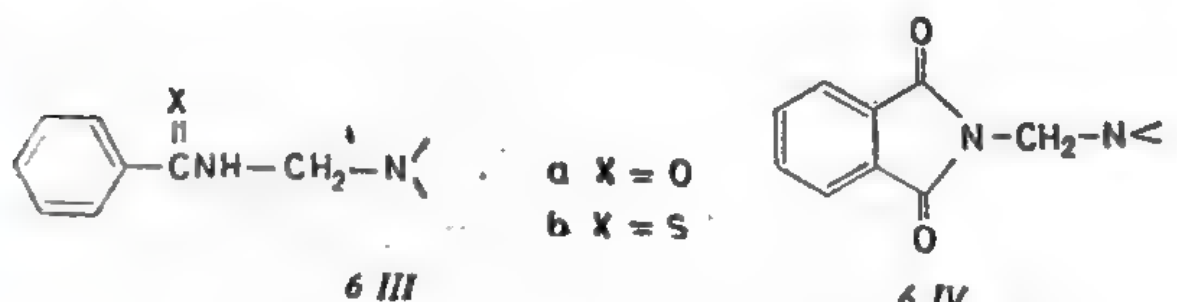
Un grup important de *prodrug*-uri cu solubilitate mărită este reprezentat de bazele N-Mannich.

*Prodrug*-urile de tip bază N-Mannich, inițial, au fost abordate pentru creșterea solubilității în apă a substanțelor medicamentoase de tip amidic (tetraciclone) în vederea administrării lor pe cale parenterală (cap. 5.3.5.1.3).

Derivații rezultați au dovedit de asemenea o absorbție mai bună prin creșterea vitezei de dizolvare în sucurile digestive.

Recent s-a arătat că, prin selectarea componentei aminice și alegerea potrivită a acidului pentru formarea sării [22], amino-metilarea poate conduce la modificări însemnate ale hidrosolubilității și absorbției substanțelor medicamentoase de tip amidic. Aceste observații au încurajat cercetările în acest domeniu care s-au extins de pe carboxamide (6.IIIa) pe tioamide (6.IIIb), imide (6.IV), sulfamide (6.Va, b), barbiturice (6.VIa), hidantoine (6.VIb), oxazolidinone (6.VII) [22, 23, 25, 63].

În sinteza bazelor N-Mannich solubile se preferă aminele secundare: piperidina, pirolidina, morfolina [25]. S-a constatat, în cazul utilizării aminelor primare, obținerea de baze N-Mannich





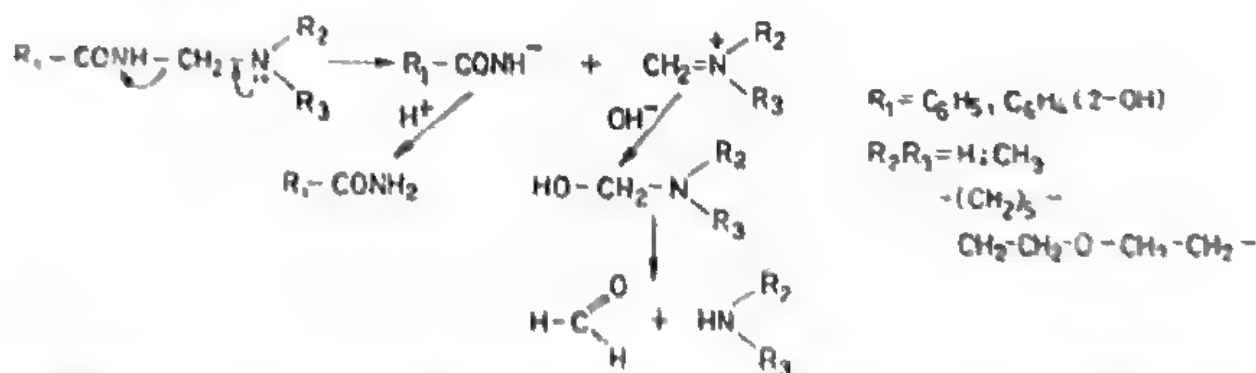
greu solubile [22]. Solubilitatea scăzută s-a atribuit posibilității de formare a legăturilor de hidrogen intramoleculare, efect care nu poate avea loc în cazul aminelor secundare.

Bazele N-Mannich în organism se scindează cantitativ cu viteze condiționate de anumiți parametri, incluzând: aciditatea amidei, basicitatea aminelor și efectele sterice ale substituenților de pe restul amine.

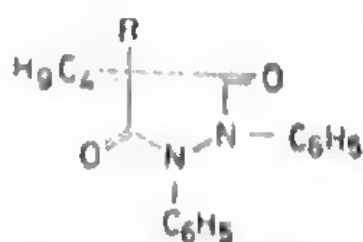
Degradarea are loc în mediu slab acid până la bazic. Mecanismul descompunerii implică în prima fază, determinantă a vitezei de elivare, ruperea legăturii N—C cu formarea anionului amidic și a cationului de imoniu. În treapta următoare, molecula solventului (apa) transferă protonul său anionului amidic și oxidulul, cationului de imoniu, rezultând amida și metilolamina. Aceasta din urmă se descompune rapid în formol și amina respectivă (schema 6.1) [23, 62].

Formolul pus în libertate se pare că nu ridică probleme întrucât și alte *prodrug*-uri care pun în libertate formol, metenamina, pivampicilina, pivmecilina, au fost aplicate fără risc [25].

Aminometilarea s-a abordat, de asemenea, în cadrul substanțelor medicamentoase cu grupare CH acidă, ca de exemplu fenilbutazona [24]. Aceasta, sub forma bazei C-Mannich, 4-(piperidinometil)-fenilbutazonă (6.VIIIb) se dizolvă de 250 ori mai bine decât fenilbutazona (6.VIIIa) în acid clorhidric 0,1 M. Compusul 6.VIIIb cedează rapid, după dizolvare, fenilbutazona, având T/2 de 3 secunde.

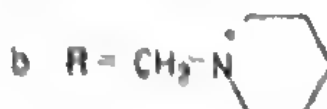


Schema 6.1 : Degradarea bazelor N-Mannich (după BUNGAARD și JOHANSEN [23, 62]).



6.VIII

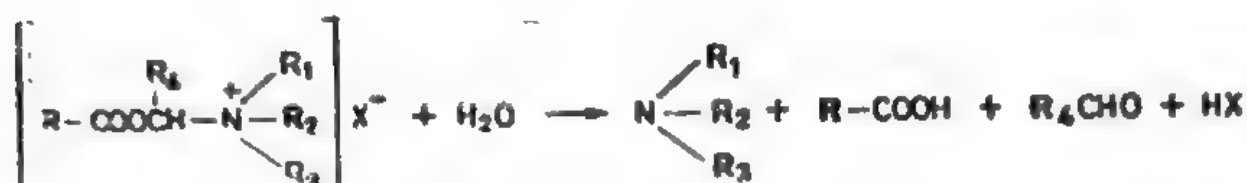
a  $R = \text{H}$



Recent s-a pus problema inversă a amidometilării aminelor biologice active [62], cu efecte contrare, de optimizare a lipofilității (cap. 6.1.2.3.1.4.).

Optimizarea cu succes a biodisponibilității aminelor bioactive prin creșterea dizolvării lor în sucurile digestive s-a realizat pe calea sărurilor cuaternare labile (*Soft drug*) abordate de BODOR [14, 15]. Ele se bazează pe introducerea de sarcini în molecula substanței active spre deosebire de *prodrug*-urile discutate la cap. 7.1 care rezultă prin anularea sarcinii.

Sărurile cuaternare labile se formează prin introducerea la azotul aminei terțiare a unui rest labil, aciloximetil, care prezintă proprietăți avantajoase de transport. Ele reprezintă *prodrug*-uri care după trecerea barierei se scindează cu ușurință punând amina în libertate (schema 6.2).



Schema 6.2: Scindarea sărurilor cuaternare labile (după BODOR [15, 16]).

Sistemul poate fi utilizat și pentru modularea substanțelor medicamentoase cu grupări carboxilice sau carbonilice în care amina și aldehida sau acidul reprezintă proentitatea.

BODOR [15] a sintetizat un număr important de săruri cuaternare labile care au condus la optimizarea dizolvării și în mod semnificativ a biodisponibilității pe care orală a aminelor terțiare. Un exemplu este oferit de substanțele antimalarice cu structură de chinolinmetanoli (6.IX), care prezintă o solubilitate în apă extrem de scăzută. Administrate oral se absorb foarte puțin. Inițial optimizarea hidrosolubilității s-a efectuat prin esterificarea oxidrilului cu acidul N-dimetilaminoacetic și transformarea bazei în clorhidrat. Deși solubilitatea clorhidratului, este semnificativ crescută față de compusul părinte, totuși biodisponibilitatea sa este mai redusă (fig. 6.3) decât în cazul sărurilor cuaternare labile (6.IX). Această diferență în comportare se atribuie de autor faptului că sarea cuaternară posedă proprietăți tensioactive, formează micle și perechi de ioni cu acizii biliari sau alți compuși care măresc pasajul prin bariera gastro-intestinală.

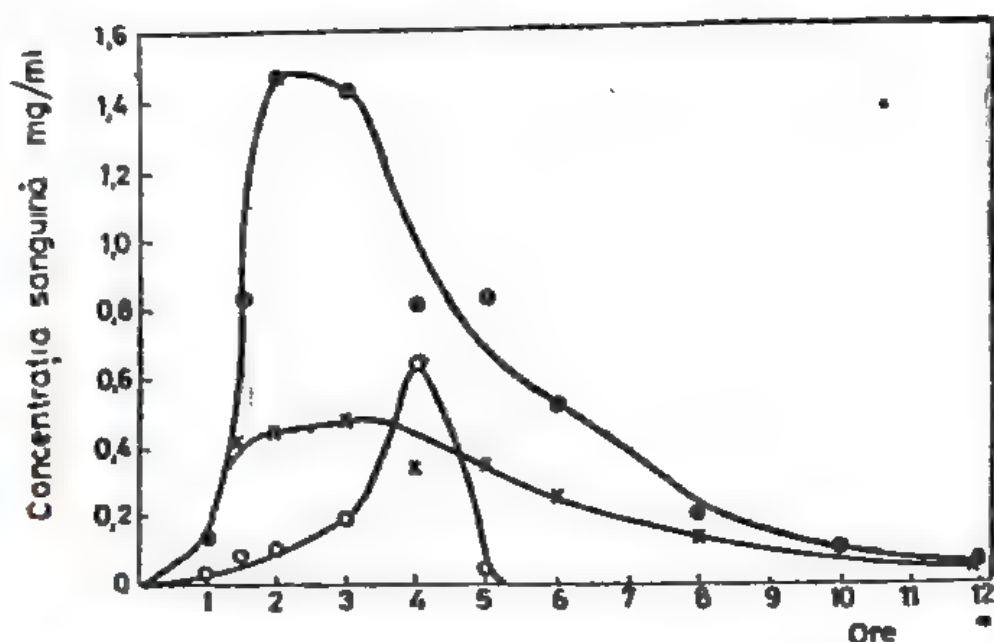
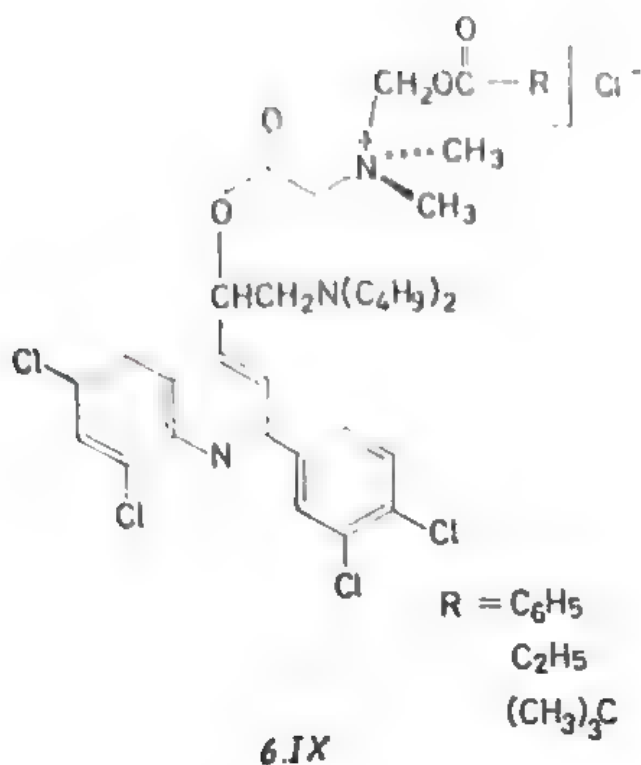


Fig. 6.3: Biodisponibilitatea chinolinmetanolului și a derivaților bioreversibili (după BODOR [15]), ● sare cuaternară labilă; x clorhidrat de N, N-dimetilglicinat; ○ chinolinmetanol.

#### 6.1.1.6. IMPORTANȚA CONSTANTEI DE DISOCIERE PENTRU SOLUBILITATEA ELECTROLIȚILOR SLABI

Electrolii slabi diferă de neelectroliti prin faptul că, în soluție, pot exista atât ca specii ionizate, cât și specii neionizate, iar în starea solidă pot cristaliza ca molecule neutre.



Concentrația relativă a fiecărei specii ionizate și neionizate în soluție este dependentă de constanta de disociere ( $K_a$ ) respectiv de exponentul constantei de disociere ( $pK_a$ ) și de pH-ul mediului, potrivit ecuației lui HENDERSON și HASSELBALCH:

$$pH - pK_a = \lg[A^-]/[HA] \quad \text{pentru acizi} \quad \text{ec. 6.2}$$

$$pH - pK_a = \lg[B]/[BH^+] \quad \text{pentru baze} \quad \text{ec. 6.3}$$

dedusă din legea echilibrului maselor:

$$[H^+][A^-]/[HA] = K_a \quad \text{ec. 6.4}$$

Logaritmînd rezultă:

$$\lg[H^+] + \lg[A^-]/[HA] = \lg K_a \Rightarrow -\lg[H^+] - \lg[A^-]/[HA] = -\lg K_a \Rightarrow pH = pK_a + \lg[A^-]/[HA] = \text{ec. 6.2}$$

Solubilitatea observată pentru un acid slab este redată de suma concentrației în soluție a formelor nedisociate și disociate:

$$S_{obs.} = [A^-] + [HA] \quad \text{ec. 6.5.}$$

Dacă se exprimă solubilitatea observată în funcție de  $[HA]$  înlocuind pe  $[A^-]$  cu expresia sa dedusă din ec. 6.4 rezultă că:

$$S_{obs.} = [HA] \left( 1 + \frac{K_a}{[H^+]} \right) \quad \text{pentru acizi} \quad \text{ec. 6.6}$$

$$S_{obs.} = [B] \left( 1 + \frac{[H^+]}{K_a} \right) \quad \text{pentru baze} \quad \text{ec. 6.7}$$

La saturație, notînd concentrația speciilor nedisociate  $[HA]$  cu  $S_{HA}$  și  $[B]$  cu  $S_B$ , ecuațiile 6.6 și 6.7 devin:

$$S_{obs.} = S_{HA} \left( 1 + \frac{K_a}{[H^+]} \right) \quad \text{pentru acizi} \quad \text{ec. 6.8}$$

$$S_{obs.} = S_B \left( 1 + \frac{[H^+]}{K_a} \right) \quad \text{pentru baze} \quad \text{ec. 6.9}$$

Speciile ionizate vor avea întotdeauna solubilități mai mari decît speciile neionizate.

În ceea ce privește relația între solubilitate și pH a acizilor slabi, conform ec. 6.8, s-a constatat că la  $pH \ll pK_a$ , solubilitatea observată este egală cu solubilitatea intrinsecă a acidului liber; la  $pH = pK_a$ , solubilitatea este de două ori mai mare decît solubilitatea intrinsecă, iar cînd  $pH \gg pK_a$ , solubilitatea crește de 10 ori pentru fiecare unitate de pH pînă cînd atinge solubilitatea anionului [112].

Întrucît, solubilitatea unui electrolit slab depinde în mod evident de  $pK_s$  și de pH, optimizarea solubilității acestor compuși s-a orientat spre aplicarea cunoștințelor privind efectele substituentului asupra constantei de disociere. Această abordare a condus la obținerea de analogi dar ea a fost extinsă și asupra compușilor neionici prin realizarea unui *prodrug* în care proenitatea introdusă este ionizabilă și, în consecință, pretabilă modulării, prin efectul substituentului asupra constantei de disociere.

Cuantificarea efectelor electronice de substituent în seria aromatică a fost studiată cu succes de HAMMET [cit. 112] prin aplicarea relației:

$$\lg K/K_{HA} = \rho \sigma \quad \text{ec. 6.10}$$

în care:  $K$  = constanta de disociere a acizilor benzoici substituiți;  $K_{HA}$  = constanta de disociere a acidului benzoic;  $\sigma$  = efectele electronice ale substituentului (constanta  $\sigma$  Hammet);  $\rho$  = constanta de reacție.

Dacă valoarea lui  $\rho$  se consideră în mod arbitrar egală cu unitatea, iar valoarea  $K_{HA}$  determinată, pentru acidul benzoic, este 4,20; constanta de disociere  $pK_s$  a acizilor benzoici substituiți va fi dată de relația:

$$pK_s = 4,20 - \sigma \quad \text{ec. 6.11}$$

Pe baza acestei relații, determinînd constanta de disociere a acizilor benzoici substituiți cu diverși substituenți, Hammet a stabilit valoarea aproximativă a efectului fiecărui substituent introdus pe nucleul benzoic atît în poziția meta cît și în poziția para.

Compilațiile privind influența efectului de substituent au fost extinse și în cazul fenolilor stabilindu-se relația:

$$pK_s = 9,92 - 2,23 E\sigma \text{ fenol} \quad \text{ec. 6.12}$$

pe baza căreia se pot prevedea efectele de substituent  $o$ ,  $m$  și  $p$  asupra valorii  $pK_s$  în seria fenolilor [cit. 112].

În cazul acizilor alifatici și aliciclici,  $pK_s$ -ul poate fi prevăzut după valorile  $\sigma^*$  ale lui Taft [cit. 112] utilizînd formulele:

$$pK_s = 4,66 - 1,62\sigma^* \quad \text{pentru acizii alifatici} \quad \text{ec. 6.13}$$

$$pK_s = 5,16 - 0,73\sigma^* \quad \text{pentru acizii aliciclici} \quad \text{ec. 6.14}$$

S-au studiat și alte posibilități de modulare a constantei de disociere utilizînd, de exemplu, contribuțiile  $-\Delta pK_s$  a substi-

tuenților în cazul acizilor alifatici alfa-substituiți [cit. 112] pe baza ecuației:

$$pK_a = 4,80 - \Delta pK_a \quad \text{ec. 6.15}$$

De asemenea, valorile  $pK_a$  ale aminelor primare, secundare și terțiare, alifatică și aromatice pot fi estimate pe baza ecuațiilor

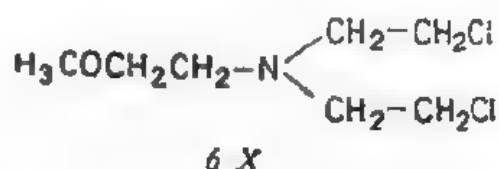
$$\text{amine primare: } pK_a = 13,23 - 3,14E\sigma^* \quad \text{ec. 6.16}$$

$$\text{amine secundare } pK_a = 12,13 - 3,23E\sigma^* \quad \text{ec. 6.17}$$

$$\text{amine terțiare: } pK_a = 9,61 - 3,30E\sigma^* \quad \text{ec. 6.18}$$

Într-o altă abordare a valorilor  $pK_a$  ale aminelor s-au utilizat contribuțiile grupărilor care scad bazicitatea ( $-\Delta pK_a$ ) asupra lui  $pK_a$ . Valorile  $pK_a$  ale aminelor tipice au fost evaluate la 10,77, pentru aminele primare; 11,15, pentru aminele secundare și 10,5, pentru aminele terțiare. Contribuțiile substituenților la scăderea bazicității ( $-\Delta pK_a$ ) se scad din valorile  $pK_a$  mai sus menționate ale aminelor tipice [cit. 112].

De exemplu, valoarea  $pK_a$  a N, N-bis-  $\beta$  -cloretil-  $\beta$  -metoxi-etilaminei (6.X) se obține astfel:



$$pK_a = 10,5 - 2\Delta pK_a (\text{cloretil}) - \Delta pK (\text{metoxietil})$$

$$pK_a = 10,5 - (2 \times 1,9) - 1,2$$

$$\square \quad pK_a = 5,5$$

Această valoare  $pK_a = 5,5$  este în concordanță cu valoarea observată de 5,3. Asemănător au fost calculate valorile  $pK_a$  ale lincomicinei și ale altor compuși.

Constantele de substituent cunoscute pe baza acestor studii prezentate de YALKOWSKY și MOROZOWICH [112] pot servi pentru calcularea  $pK_a$ -ului. Astfel, se pot prevedea substanțe cu  $pK_a$  favorabil, cu condiția să nu intervină efecte sterice și, mai ales, să nu fie afectată reacția biologică, intrinsecă, cu receptorul, întrucât compușii obținuți de tip analog pot prezenta modificări însemnate în privința efectului biologic. Ele au fost utilizate în mare măsură pentru modularea proen-tităților ionizabile introduse pe substanțe neionice în vederea



optimizării solubilității acestora, în special, pentru creșterea solubilității în apă a substanțelor medicamentoase destinate uzului parenteral (cap. 5.3.5.1.1.).

#### 6.1.1.7. CONTRIBUȚIA SĂRURILOR ALCALINE ALE ACIZILOR SLABI ȘI A SĂRURILOR BAZELOR SLABE CU ACIZI TARI

Optimizarea dizolvării acizilor și bazelor slabe sub formă de săruri alcaline respectiv acide este foarte mult utilizată întrucât un număr însemnat de substanțe medicamentoase aparțin acizilor și bazelor slabe.

Viteza de dizolvare a electroliților slabi decurge dependent de pH-ul mediului și de constanta de disociere conform ecuațiilor :

$$dc/dt = KC_0 \left( 1 + \frac{K_a}{[H^+]} \right) \quad \text{pentru acizi slabi} \quad \text{ec. 6.19}$$

$$dc/dt = KC_0 \left( 1 + \frac{[H^+]}{K_a} \right) \quad \text{pentru bazele slabe} \quad \text{ec. 6.20}$$

în care  $K = DS/h =$  coeficientul de difuzie  $\times$  suprafața particulelor/grosimea stratului de difuzie, iar  $C_0 =$  concentrația formei neionizate.

Din aceste ecuații rezultă că, viteza de dizolvare a acizilor slabi crește cu creșterea pH-ului, respectiv cu scăderea concentrației de hidrogen din stratul de difuzie, în timp ce, viteza de dizolvare a bazelor slabe crește cu scăderea pH-ului, respectiv cu creșterea concentrației ionilor de hidrogen în stratul de difuzie.

Contribuția sărurilor alcaline sau acide constă de fapt în modularea pH-ului stratului de difuzie, respectiv a compartimentului.

Administrarea sărurilor alcaline ale acizilor slabi care disociază alcalin în stomac măresc pH-ul stratului de difuzie în comparație cu pH-ul stratului de difuzie realizat de acidul liber. Aceasta contribuie la creșterea vitezei de dizolvare. Sarea dizolvată, datorită pH-ului sucului gastric, va precipita acidul liber dar acesta se va depune în particule foarte fine care se absorb mai ușor. În intestin, pH-ul stratului de difuzie va fi egal sau superior pH-ului sucului intestinal (disocierea sărurilor alcaline ale acizilor slabi avînd o valoare a pH-ului mai mare decît valoarea pH-ului sucului intestinal) și ca urmare viteza de dizolvare va fi la acest nivel mărită față de a acidului liber.

Influența sărurilor unui acid slab asupra vitezei de dizolvare este ilustrată în fig. 6.4.



Fig. 6.4 : Nivelele medii de penicilină în plasmă după administrarea de 200.000 U.I. fenoximetilpenicilină; sare de potasiu (1), sare de calciu (2), sare de sodiu (3) și ca atare (4) (după WAGNER, J. G. [cit. 71]).

În cazul sărurilor formate dintr-o bază slabă și un acid tare (diclorhidratul de chinină) situația este asemănătoare. Sarea respectivă în stomac disociază puternic acid; ea nu se absoarbe sub această formă ionizată și trece în intestin unde va realiza o valoare mai mare a  $[H^+]$  în jurul particulelor ceea ce va mări viteza de dizolvare comparativ cu baza.

### 6.1.2. TRANSPORTUL PRIN MEMBRANE

Transportul prin membrane reprezintă fenomenul cel mai important privind absorbția medicamentelor. Așa după cum s-a menționat la cap. 3, transportul prin membrane are loc prin mecanisme diferite: difuzie, transport activ, transport facilitat, pinocitoză.

Intrucât, optimizarea transportului vizează cel mai mult difuzia, s-a acordat o importanță deosebită principiilor care guvernează acest fenomen și care au stat la baza abordării modularilor structurale.

Difuzia substanțelor medicamentoase prin membrane este condiționată de dimensiunile substanței, solubilitatea în lichidele biologice, gradul de ionizare, pH-ul mediului și în cea mai mare măsură de coeficientul de partiție membrană/apă. Cercetările privind transportul prin membrane au fost avantajate de faptul că determinarea coeficientului de partiție s-a putut efectua cu ușurință *in vitro*, prin aprecierea repartiției substanței active între un solvent lipidic/apă. Dintre multiplele sisteme s-a adoptat sistemul octanol/apă care a fost propus în 1977 ca sistem de referință [cit. 112] întrucât acest sistem simulează adecvat caracteristicile mediului biologic [cit. 82] confirmate de ecuația :

$$\lg CP \text{ membrană/apă} = 0,848 \lg CP \text{ octanol/apă} - 0,441 \text{ ec. 6.21}$$

Transportul prin membrana biologică, referat recent (1980) de YALKOWSKY și MOROZOWICH [112] decurge conform modelului de difuzie elaborat de ZWOLINSKY în 1949 care are la bază prima lege a lui FICK. Acest model a fost extins și îmbunătățit de HO și colab [58] STEHLE și HIGUCHI [107] FLYNN și YALKOWSKY [cit. 112].

Viteza transportului ( $F$ ) de-a curmezișul membranei biologice care desparte două compartimente apoase se exprimă prin formula :

$$F = \frac{\Delta C}{R_m/CP + R_a} \quad \text{ec. 6.22}$$

în care :

$\Delta C$  = diferența dintre concentrațiile mediilor apoase despărțite de membrană ;

$CP$  = coeficientul de partiție membrană/apă ;

$R_m$  = rezistența opusă de membrană la difuzia substanței ;

$R_a$  = rezistența opusă de stratul apos la difuzia substanței.

Parametrii  $R_m$  și  $R_a$  depind în mod evident de grosimea și vîscozitatea fazelor și foarte puțin de structura substanței care străbate stratul respectiv. Datorită acestui fapt, cei doi parametri  $R_m$  și  $R_a$  se pot considera mărimi constante pentru transportul oricărei substanțe medicamentoase.

Dacă se presupune concentrația substanței medicamentoase la locul receptor al membranei, neglijabilă, ipoteză justificată de faptul că, substanța medicamentoasă este antrenată continuu de faza apoasă adiacentă, diferența dintre concentrații ( $\Delta C$ ) devine egală cu concentrația substanței medicamentoase din compartimentul donor ( $C$ ) respectiv cu doza administrată împărțită la volumul compartimentului, iar formula (6.22) devine :

$$F = \frac{C}{R_m/CP + R_a} \quad \text{ec. 6.23}$$

În cazul în care  $CP$  prezintă valori relativ mici raportul  $R_m/CP$  va fi foarte mare. În această situație,  $R_a$ , comparativ cu  $R_m/CP$ , poate fi considerat ca o valoare neglijabilă. În consecință formula 6.23 devine :

$$F = \frac{C \cdot CP}{R_m} \quad \text{ec. 6.24}$$

Logaritmînd, se obține :

$$\lg F = \lg C + \lg CP - \lg R_m \quad \text{ec. 6.25}$$



Având în vedere că valorile lui  $C$  și  $R_s$  sînt relativ constante, relația 6.25 se simplifică:

$$\lg F = \lg CP + K \quad \text{ec. 6.26}$$

Dacă  $CP$  crește, ajungînd la valori relativ mari, raportul  $R_s/CP$  va fi foarte mic, neglijabil în comparație cu  $R_s$ . În această circumstanță, viteza transportului ( $F$ ) devine constantă, valorile  $C$  și  $R_s$  putînd fi considerate constante. Astfel formula 6.23 devine:

$$F = \frac{C}{R_s}; \lg F = \lg \frac{C}{R_s} (\text{constant}) \quad \text{ec. 6.27}$$

Utilizînd un sistem de reprezentare logaritmic, graficul ecuației 6.23 va avea forma indicată în fig. 6.5. Din acest grafic se constată că, în domeniul valorilor relativ mici ale coeficientului de partiție ( $CP$ ), logaritmul vitezei de transport ( $\lg F$ ) crește aproximativ liniar cu logaritmul coeficientului de partiție ( $\lg CP$ ). Pentru valori relativ mari ale  $CP$ , curba, după o creștere liniară, va prezenta o ușoară curbură după care se plafonează.

În cazul unor valori crescute ale dozei ( $C$ ) se obține un profil analog, deplasat ceva mai sus.

Pe baza acestor considerente, *design*-ul medicamentelor privind optimizarea transportului este orientat spre creșterea solubilității în apă pentru substanțele puternic hidrofobe și pe creșterea solubilității în lipide pentru substanțele hidrosolubile, realizînd astfel un coeficient de partiție minim necesar pentru

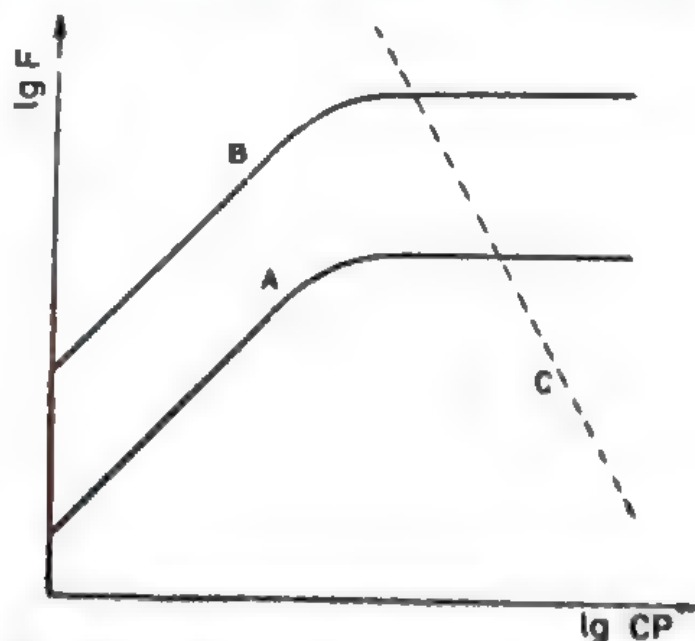


Fig. 6.5: Dependenta vitezei de transport ( $F$ ) de coeficientul de partiție ( $CP$ ) (după YALOWSKI [112]).

producerea unui flux de transfer maxim, de 90% sau mai mare.

Efectele combinate ale solubilității aponse și ale coeficientului de partiție membrană/apă asupra absorbției au fost descrise de FLYNN și YALKOWSKY [cit. 112].

Datele existente permit afirmarea, cu un grad rezonabil de certitudine [112], că:

1. Viteza de difuzie crește cu coeficientul de partiție până la  $\lg CP \approx 2$  și apoi are tendința de plafonare;

2. Viteza dizolvării ea și a transportului pentru soluții saturate descrește cu scăderea solubilității;

3. Substanțele medicamentoase cu un coeficient de partiție de 100, respectiv  $\lg CP = 2$  sînt cel mai bine absorbite cu condiția ca dozele administrate să nu depășească solubilitatea lor în mediul gastric;

4. Solubilitatea este frecvent invers proporțională cu coeficientul de partiție; produsul acestora fiind aproximativ constant  $CP \cdot S = K$  ec. 6.28

Condiționarea transportului de solubilitatea în apă și de coeficientul de partiție este valabilă pentru moleculele mari, voluminoase. Moleculele mici, cu o greutate moleculară sub 200, sînt ușor absorbite prin pori. Transportul prin pori este dependent doar de mărimea moleculelor și de solubilitatea lor în apă, fiind independent de coeficientul de partiție. Astfel N-hidroxiureea  $H_2N-CO-NHOH$ , cu  $\lg CP = -2,54$ , este bine absorbită deși are un coeficient de partiție negativ. La fel cicloserina, cu  $\lg CP = -1,81$ , se absoarbe ușor prin pori.

#### 6.1.2.1. OPTIMIZAREA COEFICIENTULUI DE PARTIȚIE

Coeficientul de partiție ( $CP$ ) reprezintă raportul între concentrația substanței în solventul organic ( $C_1$ ) și concentrația în apă ( $C_2$ ) care se stabilește după dizolvarea substanței în sistemul celor doi solvenți nemiscibili.

$$CP = \frac{C_1}{C_2} \quad \text{ec. 6.29}$$

Dintre multiplele sisteme cercetate (peste 100 de sisteme), sistemul octanol/apă s-a dovedit cel mai corespunzător, modelînd cel mai adecvat caracteristicile biologice. Deoarece valorile lui  $CP$  acoperă un interval larg de  $10^{10}$  unități este mai convenabil să se opereze cu logaritmul coeficientului de partiție. Astfel, formula se exprimă:

$$\lg CP = \lg C_1 - \lg C_2 \quad \text{ec. 6.30}$$

Substanța se consideră hidrofobă dacă  $CP \gg 1$ , respectiv  $\lg CP > 0$ ; contrar este hidrofilă.

Prospectarea substanțelor cu un coeficient de partiție optim este posibilă prin abordarea conceptului lui HANSCH și colab. privind contribuția substituenților dintr-o moleculă la hidrofobicitatea acesteia [49, 53, 70] și prin corelarea coeficientului de partiție cu alte proprietăți (solubilitatea în apă, constanta de disociere și pH-ul mediului biologic) [cit. 112].

#### 6.1.2.1.1. CONTRIBUȚIA SUBSTITUENȚILOR LA HIDROFOBICITATEA MOLECULEI

Conceptul lui HANSCH privind contribuția substituenților la hidrofobicitatea moleculei a fost elaborat prin analogie cu ecuația Hammett și Taft privind efectele electronice  $\sigma$  ale substituenților.

Valoarea constantei de hidrofobicitate ( $\pi$ ) Hansch, specifică fiecărui substituent ( $X$ ), se obține prin aplicarea ecuației:

$$\pi_x = \lg CP_x - \lg CP_H \quad \text{ec. 6.31}$$

în care:

$CP_x$  = coeficientul de partiție pentru substanța de bază substituită cu diverse grupări  $X$ .

$CP_H$  = coeficientul de partiție pentru substanța de bază nesubstituită.

HANSCH a calculat contribuția fiecărui grup substituit la valoarea coeficientului de partiție a moleculei.

Pentru calcularea coeficientului de partiție a unei molecule este suficientă cunoașterea coeficientului de partiție a structurii de bază nesubstituite, la care se adaugă contribuția substituenților la hidrofobicitatea moleculei, respectiv valoarea calculată cunoscută a constantelor de hidrofobicitate  $\pi_x$ .

Calculul se bazează pe ecuația:

$$\lg CP_{S_{X_1, X_2, \dots, X_m}} = \lg CP_{SH..H..H} + \sum_{i=1}^m \pi_{x_i} + E\Delta\pi \quad \text{ec. 6.32}$$

$E\Delta\pi$  reprezintă corecția impusă de anumite particularități structurale care afectează caracteristicile hidrofobe ale moleculelor.

Recent NYS și REKKER [cit. 112] au elaborat un nou sistem pentru calcularea coeficientului de partiție bazat pe constantele fragmentale de hidrofobicitate ( $f$ ):

$$\lg CP_{S'S''} = f_{S'} + f_{S''} \quad \text{ec. 6.33}$$



unde  $CP_{S'S''}$  reprezintă coeficientul de partiție a structurii  $S$  fragmentată în substructurile  $S'$  și  $S''$ , iar  $f_{S'}$  și  $f_{S''}$  contribuția fragmentelor  $S'$  și  $S''$  la hidrofobicitatea moleculei.

Deoarece contribuția unui anumit grup la coeficientul de partiție al moleculei întregi depinde de ambianța sa moleculară, valorile „ $f$ ” au fost stabilite pe un număr mare de observații.

Studiind abaterile valorilor calculate ale  $\lg CP$ , față de valorile  $\lg CP$  obținute experimental, REKKER a constatat validitatea ecuației:

$$\lg CP_{exp.} - \lg CP_{calc.} = k_n \cdot C_M \quad \text{ec. 6.34}$$

în care constanta  $C_M$ , denumită „constantă magică”, este  $\cong 0,28$  iar  $k_n$  reprezintă un număr de bază *key number* a cărui valoare este condiționată de anumite efecte structurale de proximitate.

LEO, IOW și HANSCH [cit. 112] au calculat un nou set de valori „ $f$ -Leo” care prezintă mai multă acuratețe decât sistemul lui NYS și REKKER. Diferența între cele 3 sisteme constă în maniera tratării hidrocarburilor.

Utilizarea datelor oferite de HANSCH; NYS, REKKER și LEO permit prospectarea oricărui *prodrug* sau analog cu proprietăți de transport superioare medicamentului părinte, mai ales, că în prezent se cunosc proprietățile lipofile ideale ( $\lg P_0$ ) pentru diferitele clase de substanțe medicamentoase la nivelul diferitelor bariere, gastrointestinală, bucală, percutană (tabelul 6.1).

Tabelul 6.1

Hidrofobilitățile ideale în câteva sisteme de transport [cit. 82]

Sistemul de transport	Compusul bioactiv	$\lg P_0$ octanol/apă	Observații
Cavitate bucală (om)	Baze	5,52 (nedisociate) 3,82 (disociate)	pH = 6,0 in vitro in vitro in vitro
	Acizi	4,19 (nedisociați)	
Epidermă (om)	Sterolzi	3,34	
Stomac (șobolan)	Barbiturice	2,01	
Intestin subțire (șobolan)	Baze	1,39	

De o mare importanță pentru transportul prin membrană sînt cercetările privind corelarea solubilității cu coeficientul de partiție.

HANSCH [54] a corelat solubilitatea pentru 150 de neelectroliti (la care nu se suprapun efectele energiei de cristal) cu coeficientul de partiție și a găsit că:

$$\lg S = -1,339 \lg CP + 0,978 \quad \text{ec. 6.35}$$

$$r = 0,935 \quad s = 0,472$$

YALKOWSKI și MOROZOWICH [112] arată că, din păcate această corelare s-a făcut pe baza calculului coeficienților de partiție ai hidrocarburilor, toate valorile luate în studiu fiind mai mici de 6,3 ori, respectiv cu 0,8 unități logaritmice. Utilizarea valorilor recente ale coeficienților de partiție a condus la îmbunătățirea relației:

$$\lg S = -1,07 \lg CP + 0,67 \quad \text{ec. 6.36}$$

$$r = 0,954 \quad s = 0,344$$

Coeficientul  $\lg CP$  de  $-1,07$  fiind relativ apropiat de  $-1$ , se poate considera că produsul între solubilitatea în apă și coeficientul de partiție pentru lichide este aproximativ constant:

$$S \cdot CP = \text{constant} \quad \text{ec. 6.37}$$

În consecință, orice modificare structurală care produce o creștere a coeficientului de partiție a unui lichid va produce o pierdere a hidrosolubilității. Este însă deosebit de important ca pierderea hidrosolubilității să nu fie prea mare încît absorbția să fie anulată din cauza scăderii vitezei de dizolvare.

Bazați pe o derivare semi-empirică, YALKOWSKI, VALVANI și ROSEMAN [cit. 112] au găsit că hidrosolubilitatea la temperatura camerei a neelectrolitelor cristalini care nu posedă catene polimetilenice flexibile poate fi estimată prin relația:

$$\lg S_s = -\lg CP - 0,01 MP + 0,5 \quad \text{ec. 6.38}$$

$$s = \text{solid}$$

În această ecuație, pentru substanțele lichide la temperatura camerei, punctul de topire ( $MP$ ) se înlocuiește cu  $25^\circ$ , situație în care relația devine:

$$\lg S_l = -\lg CP + 0,25 \quad \text{ec. 6.39}$$

$l = \text{lichid}$

Semnificația coeficientului de partiție și a punctului de topire din ecuația 6.38 este ilustrată prin aplicarea sa la calculul solubilității unor hidrocarburi. Valorile obținute prin calcul sînt foarte apropiate de cele experimentale (tabelul 6.2).

Din tabelul 6.2 se observă că valorile  $-\lg S$  calculate sînt concordante cu cele experimentale. Semnificația  $\lg CP$  se relevă, mai ales, din datele pentru hidrocarburile lichide, pentru care,  $MP/100 = 0,25$ . Rolul punctului de topire poate fi observat prin compararea solubilității compuşilor, posedînd coeficienți de partiție similari. Antracenu și fenantrenul cu  $\lg CP = 4,45$  respectiv 4,54 dar cu puncte de topire diferite au

Tabelul 6.2

Valorile obținute prin calcul privind solubilitatea în apă a unor hidrocarburi (după YALKOWSKI și MOROZOWICH [112])

Hidrocarburi	$\lg PC$	$MP/100$	$-\lg S$	
			calc.	obs.
Butadienă	1,99	0,25	1,74	1,85
Butină	1,46	0,25	1,21	1,28
1-Butenă	2,38	0,25	2,12	2,40
Butan	2,89	0,25	2,64	2,60
Benzen	2,13	0,25	2,86	3,35
1,4-Ciclohexadienă	2,30	0,25	2,05	1,95
Ciclohexenă	2,86	0,25	2,61	2,60
Ciclohexan	3,44	0,25	3,09	3,07
n-Hexan	(3,82)	0,25	(3,27)	3,80
Toluen	2,80	0,25	2,60	2,26
Stiren	2,95	0,25	2,60	2,54
o-Xilen	3,12	0,25	2,92	2,88
m-Xilen	3,17	0,25	2,92	2,83
p-Xilen	3,30	0,25	3,05	2,83
Etilbenzen	3,15	0,28	2,90	2,81
Naftalină	3,37	0,80	3,67	3,63
Bifenil	4,05	0,70	4,25	4,31
1,5-Dimetil-naftalină	(4,00)	0,83	4,39	4,29
Fluoren	4,14	0,25	3,89	4,07
Antracen	4,45	2,18	6,13	6,30
Fenantren	4,54	1,00	5,04	4,99



solubilități diferite; antracenu care topește cu peste  $100^\circ$  mai sus decât fenantrenul este de 10 ori mai puțin solubil în apă.

Deși ecuația este strict aplicabilă numai la neelectroliți, ea a fost extinsă empiric și la electroliții slabi, pentru speciile neionizate, după cum urmează:

$$\lg S = -\lg CP - 0,01 MP + 0,5 + A \quad \text{ec. 6.40}$$

În această relație,  $A = 1$ , dacă molecula posedă un proton și  $A = 0$  dacă molecula e nedisociată.

Polimorfismul, solvatarea, pot altera prelucrarea datelor dacă nu se ține cont de ele.

Concordanța între valorile calculate și observate (tabelul 6.3), chiar dacă nu este spectaculoasă, este suficientă pentru a asigura o bază de modulare a structurii compușilor, pentru optimizarea dizolvării și a coeficientului de partiție în vederea transportului prin membrană.

Ecuația 6.40 stabilește că, dacă coeficientul de partiție se menține constant, o creștere de  $100^\circ$  a punctului de topire va reduce solubilitatea de 10 ori, o creștere de  $200^\circ$  va reduce solubilitatea de 100 de ori, iar o creștere de  $300^\circ$  va reduce solubilitatea de 1 000 de ori.

#### 6.1.2.1.3. CORELAREA COEFICIENTULUI DE PARTIȚIE CU CONSTANTA DE DISOCIERE ȘI pH

În cazul electroliților slabi, coeficientul de partiție este diferit pentru speciile ionizate și neionizate. Coeficientul de partiție observat va depinde de coeficientul de partiție intrinsec al fiecărei specii ionizate și neionizate și de factorul ( $f$ ), respectiv de ponderile în care se găsește specia respectivă conform relației:

$$CP_{\text{obs.}} = f_A - CP_A + f_{AH} CP_{AH} \quad \text{ec. 6.41}$$

Întrucât  $CP_{A-}$  este de obicei neglijabil relația devine:

$$CP_{\text{obs.}} = f_{AH} CP_{AH} \quad \text{ec. 6.42}$$

Înlocuind pe  $f_{AH}$  cu expresia:  $f_{AH} = \frac{1}{1 + \frac{K_a}{[H^+]}}$  se obține:

$$CP_{\text{obs.}} = \frac{1}{1 + \frac{K_a}{[H^+]}} PC_{AH} = \frac{CP_{AH}}{1 + 10^{\text{pH} - \text{p}K_a}} \quad \text{ec. 6.43}$$

Solubilitatea calculată și observată (exprimată logaritmic) pentru unii derivați disubstituiți ai benzenului (după YALKOWSKI și MOROZOWICH [112])

lg S													
H		CH <sub>3</sub>		Cl		NO <sub>2</sub>		NH <sub>2</sub>		OH		COOH	
calc.	obs.	calc.	obs.	calc.	obs.	calc.	obs.	calc.	obs.	calc.	obs.	calc.	obs.
1,76	1,64	2,33	2,26	2,59	2,36	1,62	2,00	0,64	0,44	0,41	0,05	1,59	1,55
		2,70	2,78	3,18	2,53	2,05	2,32	1,15	0,82	0,72	0,62	—	2,05
CH <sub>3</sub>		2,95	2,87	3,03	2,53	2,18	2,44	1,05	0,80	0,71	0,80	2,00	2,14
		2,90	2,80	3,08		1,92	2,39	2,33	1,05	0,79	0,70	2,57	2,55
Cl				2,88	2,92	2,05		1,66	1,35	0,92	0,70	1,87	1,98
				2,88	3,02	2,18	1,29	1,64	1,42	1,32	0,63	2,52	2,70
				3,41	3,26	2,43	3,26	2,03		1,32	0,63	3,50	3,52
NO <sub>2</sub>						2,26	2,06	1,90	2,06	0,69	0,96	—	1,36
						1,89	2,18	2,01	2,18	1,49	1,01	1,75	1,70
NH <sub>2</sub>						2,80	2,38	2,36	2,38	1,54	1,59	2,81	3,06
								0,69	0,71	0,80	0,72	1,16	1,36
									0,70	—0,11	0,56	0,90	1,22
OH									1,41	0,38	0,81	1,07	1,22
										—0,49	—0,62	2,35	1,80
										—0,62	—0,81	2,00	1,26
COOH										—0,25	0,19	2,50	1,24
												2,46	1,39
												3,03	—

Logaritmînd relația 6.43 rezultă :

$$\lg CP_{obs.} = \lg CP_{AH} - \lg(1 + 10^{pH - pK_a}) \quad \text{ec. 6.44}$$

Această relație exprimă dependența coeficientului de partiție de  $pK_a$  și pH în cazul unui acid slab. Pentru substanțele bazice, valoarea coeficientului de partiție se calculează conform relației :

$$\lg CP_{obs.} = \lg CP_B - \lg(1 + 10^{pK_a - pH}) \quad \text{ec. 6.45}$$

Expresiile coeficientului de partiție observat în diferite circumstanțe sînt redată în tabelul 6.4

Tabelul 6.4

Expresiile  $\lg CP_{obs.}$  pentru acizi și baze în diferite circumstanțe (după YALKOWSKI [113])

Circumstanță	Acizi	Baze
$pH - pK_a > 1$	$\lg CP_{obs.} = \lg CP_{AH} - pH + pK_a$	$\lg CP_{obs.} = \lg CP_B + pH - pK_a$
$pH - pK_a < -1$	$\lg CP_{obs.} = \lg CP_{AH}$	$\lg CP_{obs.} = \lg CP_B$
$pH = pK_a$	$\lg CP_{obs.} = \lg CP_{AH} - 0,31$	$\lg CP_{obs.} = \lg CP_B - 0,31$

#### 6.1.2.2. OPTIMIZAREA ABSORBȚIEI PRIN SINTEZA ANALOGILOR

*Design*-ul analogilor cu proprietăți de transport optimizate se realizează prin introducerea de grupări hidrofobe și/sau eliminarea unor grupări hidrofile din molecula substanței medicamentoase de bază. Aplicarea acestor procedee trebuie să aibă în vedere repercusiunile posibile asupra altor parametri farmacocinetici și, inclusiv asupra activității biologice.

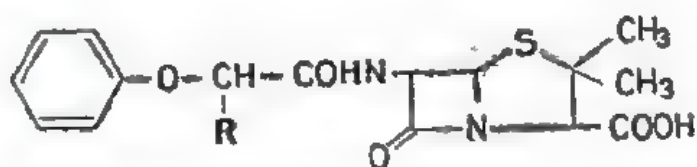
##### 6.1.2.2.1. INTRODUCEREA DE GRUPĂRI HIDROFOBE

Grupările hidrofobe frecvent introduse în molecula unei substanțe medicamentoase pentru optimizarea lipofiliei sînt reprezentate de resturi alchilice, aralchilice, aliciclice, de halogeni, trifluormetil și tiotrifluormetil. Modularea hidrofobicității este condiționată de pragul critic al coeficientului de partiție ( $\lg CP \cong 2$ ), creșterea sa peste această valoare neînscrind nici un beneficiu asupra transportului (cap. 6.1.2). În general, prin introducerea resturilor alchilice, viteza de transport crește cu lungimea catenei de la  $C_1$  la  $C_7$ , după care se plafonează și apoi scade treptat sau brusc. Scăderea absorbției are loc prin



reducerea capacității de dizolvare și creșterea tendinței de formare a micelilor. Acest fenomen, descris prin curbe în formă de clopot, se observă frecvent în cazul reprezentării acțiunilor biologice în serii omoloage [6].

Creșterea lipofiliei conduce concomitent la creșterea legării de proteinele plasmatică. Complexul proteină-substanță medicamentoasă este inactiv. El prezintă avantaje în cazul în care se urmărește obținerea unei acțiuni prelungite, prin cedarea treptată a compusului activ (cap. 8). În cazul necesității unui răspuns prompt se preferă compușii cu lipofilie moderată care au un coeficient de legare pe proteine mai scăzut sau care se leagă foarte labil, disocierea complexului având loc rapid. Astfel, în seria alfa-fenoxi-alfa-R-metilpenicilinelor (6.XI a), deși nivelele serice totale se situează în ordinea:  $\alpha$ -fenoximetil (6.XIa)  $\alpha$ -fenoxietil (6.XIb)  $\alpha$ -fenoxipropil (6.XIc)  $\alpha$ -fenoxibenzil (6.XIe), care reprezintă și ordinea de creștere a lipofiliei [11], în clinică, se utilizează de preferință propicilina (6.XIc), aceasta având un coeficient de legare pe proteinele plasmatică mai scăzut decât  $\alpha$ -fenoxibenzilpenicilina (6.XIe) și un efect superior antibacterian.

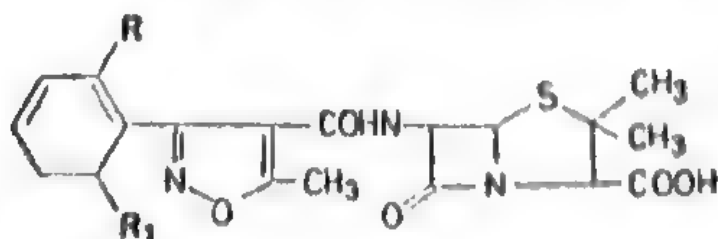


6.XI

- a.  $R = H$
- b.  $R = CH_3$
- c.  $R = C_2H_5$
- d.  $R = C_3H_7$
- e.  $R = C_6H_5$

Un aport însemnat privind optimizarea lipofilicității moleculelor bioactive s-a obținut prin introducerea halogenilor. Rata creșterii lipofilicității depinde însă de natura, numărul și poziția halogenului în moleculă. În seria izoxazolilpenicilinelor (6.XII), absorbția crește în ordinea: oxacilină (6.XIIa) < cloxacilină (6.XIIb) < dicloxacilină (6.XIIc) < flucloxacilină (6.XIIId), care reprezintă și ordinea de creștere a lipofiliei.

Flucloxacilina (6.XIIId) este cea mai lipofilă și cea mai activă. Complexul său format cu proteinele disociază mai rapid decât



6.XII

- a.  $R = R_1 = H$
- b.  $R = Cl; R_1 = H$
- c.  $R = Cl; R_1 = Cl$
- d.  $R = Cl; R_1 = F$

complexul proteinei cu dicloxacilina (6.XIIc). În schimb, dicloxacilina, manifestă o activitate prelungită, comparativ cu flucloroxacilina. Importanța abordării complexe a farmacocineticii analogilor pentru interpretarea corectă a consecințelor rezultate prin modularea proprietăților fizico-chimice și, mai ales, a lipofiliei a fost referată de NOTARI [85, 86, 87] (cap. 2.1.1.).

O creștere puternică a coeficientului de partiție și a absorbției se realizează prin introducerea restului trifluormetil și tiotrifluormetil. Cercetările efectuate asupra derivaților de amfetamină (6.XIII) [8] au relevat faptul că, introducerea resturilor alchilice la nivelul grupării aminice determină o ușoară creștere a lipofiliei și a absorbției, fiind maximă pentru restul butil. În schimb, introducerea restului trifluormetil, tiotrifluormetil pe nucleu manifestă o creștere semnificativă.



6 XIII

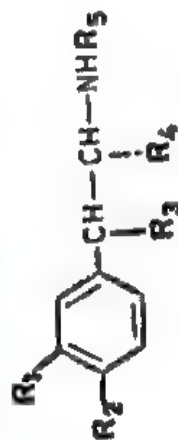
#### 6.1.2.2. ÎNDEPĂRTAREA GRUPĂRILOR HIDROFILE ȘI/SAU ÎNLOCUIREA ACESTORA CU GRUPĂRI HIDROFOBE

Îndepărtarea grupărilor hidrofiele din molecula unei substanțe biologice active conduce, pentru substanțele supuse transportului pasiv, la creșterea hidrofobicității și implicit a absorbției. Există însă situații de excepție la care introducerea de grupări hidrofiele în moleculă conduce la creșterea absorbției datorită formării unor complecși de transfer activi (tetraciclina → oxitetraciclina). Aceste cazuri se întâlnesc în cadrul substanțelor amfotere, de tipul aminoacizilor.

Efectele favorabile ale îndepărtării grupărilor hidrofiele din molecula unei substanțe biologice active sînt exemplificate de cercetările lui MACK și BÖNISCH [76] efectuate recent în seria catecolaminelor (6.XIV). Rata creșterii lipofilicității depinde însă de natura grupării hidrofiele îndepărtate și de poziția sa în moleculă (tabelul 6.5).

Comparația coeficienților de distribuție ( $D$ ) și de partiție ( $CP$ ), efectuată între compuși care nu diferă între ei decît printr-un singur substituent, denotă contribuția însemnată a oxidrilului din poziția para la hidrofilia moleculei și mult mai redusă a grupărilor oxidril din poziția meta și C-beta. Hidroxilarea în poziția para reduce lipofilicitatea cu un factor de 7,4

Valorile constantelor de ionizare, coeficientul de distribuție (D-determinat la pH 7,4) și a coeficientului de partiție (CP) a catecolaminelor și compuşilor analogi (după MACK și BÖNISCH [76])



6 XIV

Nr. Denumirea	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	pK <sub>a</sub> (COOH)	pK <sub>a1</sub>	pK <sub>a2</sub>	lg D	lg CP recalculate
1. Amfetamină	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H		9,88		-0,79	1,41
2. Feniletilamină	H	H	H	H	H		9,92		-1,14	1,07
3. O-Metilisoprenalină	OCH <sub>3</sub>	OH	OH	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		9,10	10,35	-1,27	0,18
4. Metaraminol	OH	H	OH	CH <sub>3</sub>	H		8,79	9,87	-1,57	-0,09
5. Isoprenalină	OH	OH	OH	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		8,62	9,99	-1,66	-0,52
6. Fenilefrină	OH	OH	OH	H	CH <sub>3</sub>		8,97	10,00	-1,78	-0,03
7. Tirozină	H	OH	H	COOH	H	2,3	9,37	10,64	-1,93	-1,79
8. Tiramină	H	OH	H	H	H		9,17	10,96	-2,01	-0,24
9. Sinefrină	H	OH	OH	H	CH <sub>3</sub>		9,11	10,13	-2,08	-0,59
10. O-Metildopamină (Metoxi-tiramină)	OCH <sub>3</sub>	OH	H	H	H		9,54	10,63	-2,09	-0,29
11. Octopamină	H	OH	OH	H	H		8,88	9,85	-2,32	-0,99
12. O-Metiladrenalină (metanefrină)	OCH <sub>3</sub>	OH	OH	H	CH <sub>3</sub>		9,02	10,08	-2,16	-0,64
13. Dihidroxi-fenilalanină (Dopa)	OH	OH	H	COOH	H	2,4	8,99	10,18	-2,40	-2,54
14. Dopamina	OH	OH	H	H	H		8,88	10,39	-2,48	-0,99
15. O-Metiloradrenalină (Normetanefrina)	OCH <sub>3</sub>	OH	OH	H	H		8,82	9,91	-2,40	-1,04
16. Adrenalină	OH	OH	OH	H	CH <sub>3</sub>		8,59	9,98	-2,55	-1,34
17. α-Metiloradrenalină	OH	OH	OH	CH <sub>3</sub>	H		8,55	9,65	-2,44	-1,40
18. Noradrenalină	OH	OH	OH	H	H		8,53	9,61	-2,79	-1,74



pentru  $\lg D$  și de 20,4 pentru  $\lg CP$ , în timp ce, hidroxilarea în meta sau la C-beta reduce lipofilitatea cu un factor de 2—3 pentru  $\lg D$  și 5—6 pentru  $\lg CP$  (tabelul 6.6). În consecință, îndepărtarea oxidrilului din para înregistrează o creștere pronunțată a lipofiliei, iar a grupărilor din poziția meta și de la C-beta, o creștere mai mică.

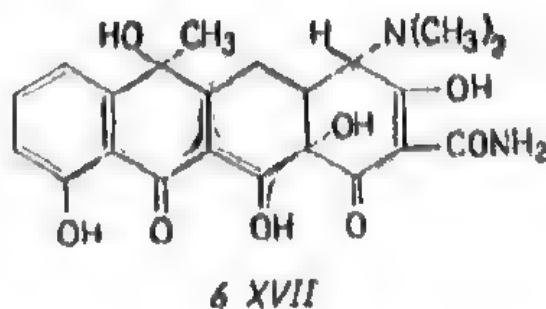
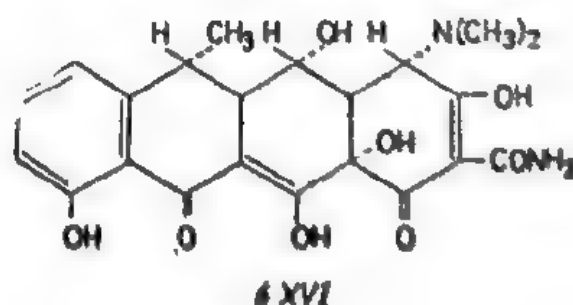
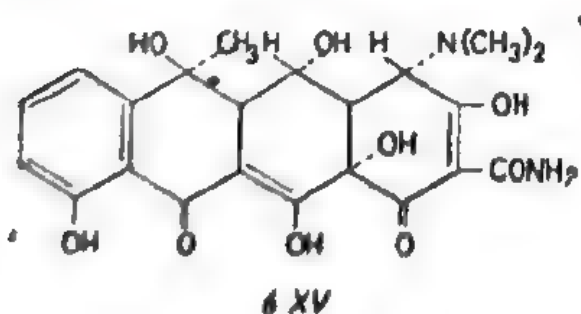
Tabelul 6.6

Influența substituenților asupra lipofiliei în seria catecolaminelor și a compuşilor analogi (după MACK și BÖNISCH [76])

Poziția substituentului OH	Compușii comparați Nr/Nr (tab. 6.5)	$\Delta \lg D$ (factor)	$\Delta \lg CP$ (factor)
$R_2$	2/8; 6/16; 4/17	$-0,87 \pm 0,09$ (0,135)	$-1,31 \pm 0,21$ (0,049)
$R_1$	7/13; 8/14; 11/18; 9/16	$-0,47 \pm 0,10$ (0,339)	$-0,75 \pm 0,17$ (0,178)
$R_3$	8/14; 10/15; 14/18	$+0,31 \pm 0,12$ (0,490)	$-0,75 \pm 0,17$ (0,178)

Factorul se exprimă în antilogaritmul valorilor  $\lg D$  și  $\lg CP$

Importanța poziției grupărilor oxidril din moleculă asupra lipofilității și a rolului acestora în procesele de transfer este ilustrată în cadrul tetraciclinelor. Îndepărtarea oxidrilului de la C<sub>6a</sub> al oxitetraclinei (6.XV) prin hidrogenoliză [104, 105] a condus la obținerea doxiciclinei (6.XVI), analog, cu un coeficient de partiție superior.



Contribuția puternică a oxidrilului de la  $C_{6\beta}$  la hidrofilia tetraciclinelor s-a demonstrat prin comparația coeficientului de partiție (determinat între  $Cl_3CH/H_2O$  la  $pH = 7$ ) al tetraciclinei ( $\lg CP = 0,105$ ) și doxiciclinei ( $\lg CP = 0,63$ ), ambele antibiotice având aceeași formulă brută, diferența între ele constând în poziția diferită a unei grupări oxidril [48].

Doxiciclina cu un oxidril în poziția  $C_6$  este mult mai lipofilă decât tetraciclina (6.XVII) care are un oxidril în poziția  $C_{6\beta}$ . Comportamentul diferit asupra hidrofiliei s-a atribuit polarității grupărilor oxidril. Gruparea oxidril din poziția  $C_{6\beta}$  este puternic influențată de restul metil, grefat la același atom de carbon, care acționează printr-un efect inductiv respingător de electroni (+I), măbind densitatea electronilor înspre gruparea OH (fig. 6.6). Creșterea densității de electroni la nivelul grupării OH determină o polaritate avansată care contribuie la creșterea hidrosolubilității și scăderea coeficientului de partiție [48].

Rolul însemnat al poziției grupărilor oxidril din molecula tetraciclinelor asupra caracteristicilor de transfer interfazic a fost relevat de cercetările efectuate de SCHUMACHER și colab. [97, 98]. Autorii au studiat tetraciclina, oxitetraciclina și doxiciclina, care diferă între ele prin numărul și poziția grupărilor oxidril, urmărind aspectele cinetice și termodinamice ale transferului interfazic într-un sistem bifazic compus dintr-un tampon  $pH\ 5,5$  și *n*-octanol. Alegerea valorii de  $pH = 5,5$  a fost determinată de faptul că, la acest  $pH$ , concentrația formei amfionice este maximă, iar epimerizarea tetraciclinelor este minimă.

Parametrii cinetici și termodinamici ai activării transferului interfazic sînt prezentați în tabelul 6.7. Din tabelul 6.7 rezultă că valorile energiei libere nete ale transferului interfazic  $\Delta F$  și ale entalpiei  $\Delta H$  și entropiei  $\Delta S$  nete sînt pozitive pentru cele 3 tetracicline. În toate cazurile domină valoarea entalpiei nete  $\Delta H$  față de  $T\Delta S$  ceea ce denotă existența unui proces de eliberare a moleculei solvate sub forma complexului activat pentru transferul interfazic. Poziția grupării OH afectează în mod semnificativ coeficientul aparent de partiție cît și parametrii net termodinamici. Dacă oxidrilul de la  $C_6$  (doxiciclina, 6.XVI) este deplasat la  $C_{6\beta}$  (tetraciclină, 6.XVII) valorile  $\Delta F$ ,

Fig. 6.6 : Efectul electronic (+I) al grupării  $6\alpha-CH_3$  asupra polarității grupării  $6\beta-OH$  (după FOURTIL-LAN și LEFEBVRE [48]).



Parametri termodinamici și coeficientul aparent de partiție pentru transferul interfazic al tetraciclinelor într-un sistem bifazic la 37° (după SCHUMACHER și LEI [97])

Tetraciclina	$K_a^*$	$\Delta H$ cal/mol	$\Delta S$ cal/mol grade	$T\Delta S$ cal/mol	$\Delta F$ cal/mol
Clorhidrat de tetraciclina 0,092		2752	4,1	1271	1470
Clorhidrat de oxitetra- ciclina 0,136		3793	8,2	2542	1231
Hiclat de doxiciclina 0,837		768	2,1	651	110

$K_a^*$  = coeficientul aparent de partiție în sistemul octanol/apă, pH = 5,5

$\Delta H$  = entalpie netă

$\Delta S$  = entropie netă

$T\Delta S$  = energie entropică

$\Delta F$  = energia liberă netă

Valorile nete reprezintă diferența între parametrii de activare înainte și după transfer.

$\Delta H$  și  $\Delta S$  cresc foarte mult. Acest fapt s-a atribuit contribuției mai mari a hidroxilului de la  $C_{63}$  la hidrofilia moleculei. Este interesant faptul că, dacă la molecula tetraciclinei se adaugă un oxidril în plus la  $C_5$  (oxitetraciclina 6.XV) valorile  $\Delta H$  și  $\Delta S$  cresc din nou iar  $\Delta F$  scade.

Contribuția oxidrilului, dependent de poziție, la parametrii net termodinamici pentru transferul interfazic a fost obținută prin calcul (tabelul 6.8).

Contribuția grupării OH de la  $C_5$  la fiecare parametru se obține luând în considerare valorile parametrilor respectivi pentru oxitetraciclina, din care se scad valorile corespunzătoare pentru tetraciclina. În cazul grupărilor OH de la  $C_{63}$ , contribuția este reprezentată de diferența între valorile parametrilor oxitetraciclinei și doxiciclinei [97].

Din tabelul 6.8 se observă că, gruparea oxidril de la  $C_5$  favorizează partiția prin descreșterea energiei libere printr-un efect dominant entropic. Gruparea oxidril de la  $C_{63}$  inhibă partiția prin creșterea energiei libere printr-un efect dominant entalpic. Aceste diferențe între contribuția celor două poziții ale oxidrilului s-au evaluat prin scăderea valorilor corespunzătoare grupării de la  $C_5$  din acelea corespunzătoare grupării din poziția  $C_{63}$  ( $C_{63} - C_5$ ). Datele sugerează importanța fundamentală a proceselor de desolvatare și resolvatare pentru formarea complexului activat implicat în transferul interfazic. Prin transferul grupării oxidril de la  $C_5$  la  $C_{63}$  se accentuează contribuția



Contribuția oxidului dependent de poziție la parametri net termodinamici pentru transferul interfațial al tetraciclinelor într-un sistem bifazic la 37° (după SCHUMACHER și LEI [97])

Poziția grupării OH	$\pi$	$\Delta F_{G\Delta F}$ cal/mol	$\Delta H_{G\Delta H}$ cal/mol	$\Delta S_{G\Delta S}$ cal/mol grade	$T\Delta S_{GT\Delta S}$ cal/mol
C <sub>6</sub>	0,170	-239	1041	4,1	1271
C <sub>63</sub>	-0,789	1121	3025	6,1	1891
Diferența valorilor între C <sub>63</sub> - C <sub>6</sub>		1360	1984	2	620

$\pi$  = lg contribuției grupului substituit la coeficientul de partiție;  
Valoarea  $\pi$  a fost dedusă după metoda Hansch:

$$\pi = \lg (K_a^*/K_a'^*) = \Delta F_{G\Delta F} / -2.303 RT \quad \text{ec.6.46}$$

$$\Delta F_{G\Delta F} = \Delta F'' - \Delta F'$$

În care:

$K_a^*$  = coeficientul de partiție al compusului nesubstituit

$K_a'^*$  = coeficientul de partiție al compusului substituit

$\Delta F'$  = energia liberă a compusului nesubstituit

$\Delta F''$  = energia liberă a compusului substituit

$\Delta F_{G\Delta F}$  = contribuția substituentului la energia liberă ( $\Delta F$ )

$\Delta H_{G\Delta H}$  = contribuția substituentului la entalpia netă

$\Delta S_{G\Delta S}$  = contribuția substituentului la entropia netă

$T\Delta S_{GT\Delta S}$  = contribuția substituentului la energia entropică

hidrofilă și se micșorează interacția hidrofobă în formarea complexului activat. Coeficientul de partiție determinat de SCHUMACHER și LEI [97] în sistemul octanol/apă la pH 5,5 scade de aproximativ 9 ori. (lg CP pentru doxiciclina = 0,837, lg CP pentru tetraciclina = 0,092). În cazul oxitetraciclinei, care conține o grupare oxidril în plus față de tetraciclina se constată o creștere a coeficientului de partiție (lg CP = 0,116) datorată unei contribuții aparent negative a oxidrilului la energia liberă ( $\Delta F_{G\Delta F} = -239$ ). Când doxiciclina este trecută în oxitetraciclina prin adăugarea grupării oxidril de la C<sub>63</sub>, coeficientul de partiție descrește datorită unei contribuții aparent pozitive a substituentului ( $\Delta F_{G\Delta F} = 1121$ ) la energia liberă.

Introducerea unei grupări hidrofile în molecula tetraciclinei nu conduce în mod obligatoriu la scăderea coeficientului de partiție. Modul în care se manifestă gruparea oxidril depinde de poziția sa și de participarea la interacțiile solvent-solvat în formarea complexului activat de transfer.

Un alt exemplu de creștere a absorbției prin introducerea de grupări oxidril este oferit de ampicilină (6.XVIIIa) [87, 108, 115]. p-Hidroxiampicilina (amoxicilina 6.XVIIIb) este de 2 ori mai bine absorbită decât ampicilina (fig. 6.7) [87, 91, 108].

Se presupune că oxidrilul din poziția para conferă amoxicilinei capacitatea de a fi mai repede acceptată decât ampicilina de către mecanismele naturale de transport activ ale aminoacizilor și peptidelor cu catenă scurtă prin mucoasa intestinală [92]. Prezența grupării oxidril în poziția meta nu contribuie la acest fenomen [84].

Detalii asupra absorbției amoxicilinei au fost date de BROGDEN și colab. [19].

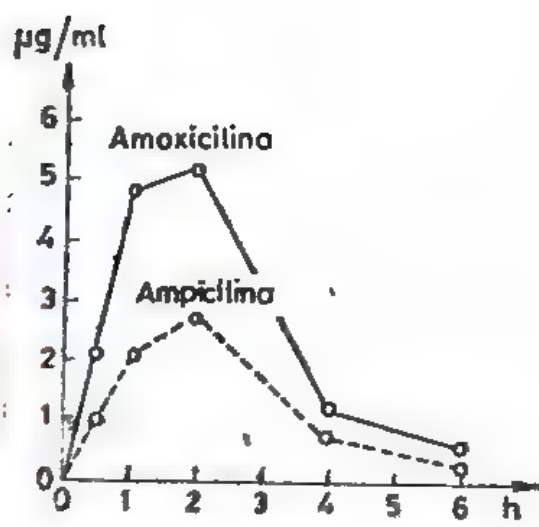
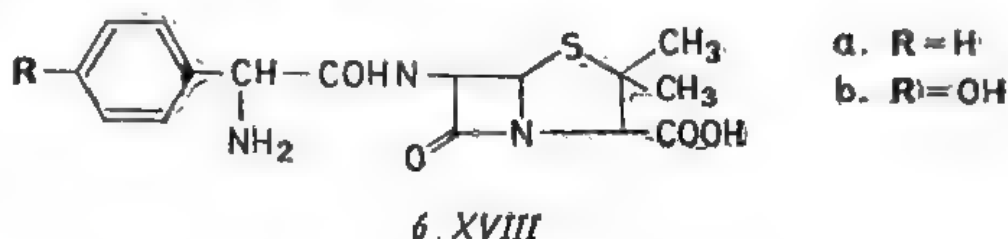
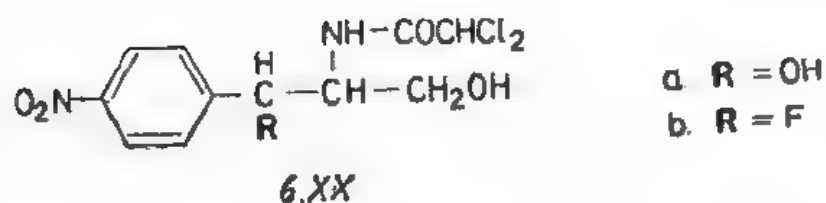
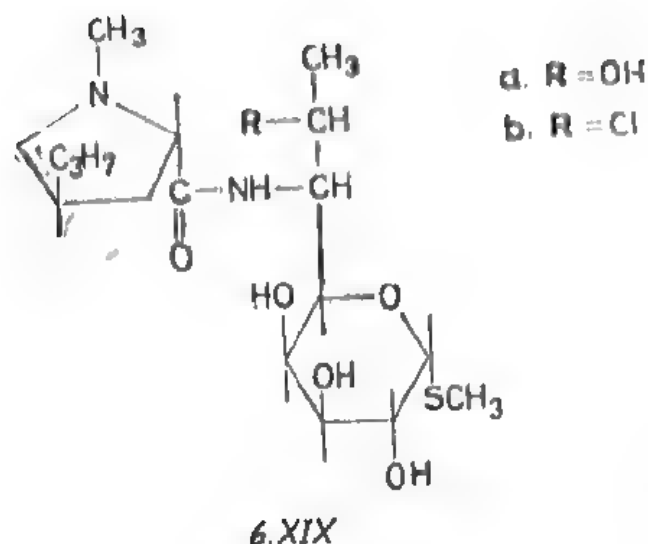


Fig. 6.7: Concentrațiile sanguine ale amoxicilinei și ampicilinei după administrare orală de 250 mg (după SUTHERLAND și colab. [108]).

Înlocuirea grupărilor hidrofiele cu alte grupări nonpolare este un procedeu larg aplicat pentru creșterea absorbției. Astfel, prin înlocuirea grupării oxidril de la C<sub>7</sub> al lincomicinei (6.XIXa) ;lg CP = 0,56) cu clor s-a obținut clindamicina (6.XIXb ;lg CP = 2,16) cu absorbție superioară, conducând la concentrații serice considerabile [41, 79].

Clindamicina, datorită gustului amar și durerii provocate la administrarea sa intramusculară, a necesitat studii privind optimizarea acceptării sale de către bolnav (cap. 4.1.2.1 și 4.2.2).

Înlocuirea grupărilor oxidril cu halogeni conduce însă de multe ori la modificarea activității biologice. În cazul cloramfenicolului (6.XXa) substituția oxidrilului secundar cu fluor este



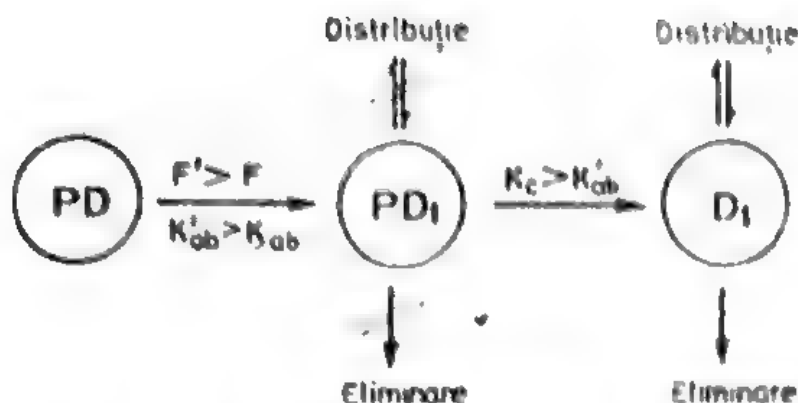
favorabilă în sensul că analogul fluorurat (6.XXb) este activ și pe microorganisme rezistente la cloramfenicol, acționând ca inhibitor al cloramfenicolacetiltransferazei.

### 6.1.2.3. OPTIMIZAREA ABSORBȚIEI PRIN SINTEZA DERIVAȚILOR BIOREVERSIBILI

Optimizarea biodisponibilității sistemice se poate realiza, în general, prin creșterea fracțiunii de substanță absorbită ( $F' > F$ ) și/sau a vitezei de absorbție, ( $K'_{ab} > K_{ab}$ ). În cazul derivaților bioreversibili (PD) se impune ca, în compartimentul central, imediat după absorbție, să aibă loc conversia la substanța părinte (D) cu o constantă de viteză ( $K_c$ ) mai mare decât orice constantă din sistem [87].

Din schema 6.3 se observă că, în mod ideal, prospectarea unui *prodrug* destinat optimizării biodisponibilității sistemice trebuie să urmărească doi factori importanți: creșterea vitezei de absorbție  $K'_{ab} > K_{ab}$  și a vitezei de conversie peste viteza de absorbție ( $K_c > K_{ab}$ ). Numai în felul acesta se poate anula posibilitatea pierderii substanței active sub forma de *prodrug* intact, bioinactiv. Controlul vitezei de conversie se poate obține prin administrarea atât a substanței părinte (D) ca atare, cât și a *prodrug*-ului, în doză echivalentă, intravenos. Concentrațiile





Schema 6.3: Modelul cinetic optim pentru un *prodrug* a cărui funcție este creșterea biodisponibilității sistemice (adaptat după NOTARI [87]).

sanguine ale substanței părinte, se află, în cazul ideal, aproape identice.

*Prodrug*-urile prospectate pentru optimizarea absorbției aparțin în marea lor majoritate derivaților bioreversibili prin hidroliză și mai puțin *prodrug*-urilor bioreversibile prin ciclizare sau sistemelor redox abordate recent.

#### 6.1.2.3.1. DERIVAȚI BIOREVERSIBILI PRIN HIDROLIZĂ

Derivații bioreversibili prin hidroliză aparțin derivaților funcționali: ester, eter, amidă etc. Principiile generale de prospectare ale acestor *prodrug*-uri s-au prezentat la cap. 2.1.2.1.

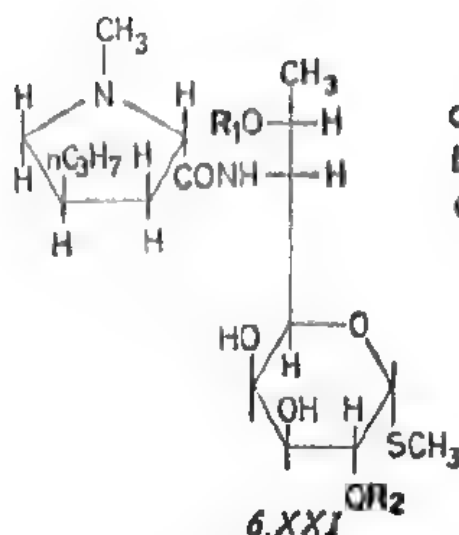
##### 6.1.2.3.1.1. ESTERI

*Prodrug*-urile de tip ester se obțin, fie de la substanțe medicamentoase cu funcții alcoolice, fie de la substanțe medicamentoase cu funcții carboxilice.

Substanțele medicamentoase de tip alcool, modulate ca ester, ROCOR<sub>1</sub>, sînt îndeosebi antibioticele (macrolide, lincomicine, cloramfenicol), catecolaminele, nucleozidele, hormonii steroizi, vitaminele hidrosolubile.

Studiile efectuate în aceste grupe au urmărit influența restului acilant asupra absorbției și asupra clivajului, preabsorbțiv și postabsorbțiv, condiții importante pentru optimizarea biodisponibilității și respectiv a activității biologice.

S-a constatat că, absorbția este în strînsă dependență de lungimea catenei, prezentînd, ca și în cazul analogilor, relații reprezentabile prin grafice în formă de clopot. Astfel în cazul analogilor lincomicinei (6.XXIa), esterii alifatici omologi (6.XXIb) ilustrează creșterea absorbției proporțională cu creșterea lun-



- a.  $R_1 = R_2 = H$   
 b.  $R_1 = H; R_2 = \text{acil}$   
 c.  $R_1 = \text{acil}, R_2 = H$

gimii catenei de la  $C_1 - C_3$  ca apoi să scadă treptat, 2-octanoatul de lincomicină avînd o absorbție mai slabă decît lincomicina bază (tabelul 6.9).

Tabelul 6.9

Variația absorbției cu lungimea catenei proentității în seria esterilor alifatici omologi ai lincomicinei (după FLETCHER și colab. [47])

Compusul	CP (eter/apă)	absorbit după 2 ore %
Lincomicină	0,46	33
2-Propionat de lincomicină	14	64
2-Butirat de lincomicină	40	54
2-Hexanoat de lincomicină	390	40
2-Octanoat de lincomicină	2750	27
2-Laurat de lincomicină	7800	17

Scăderea absorbției peste o lungime de trei atomi de carbon este determinată de scăderea fracțiunii absorbite care este condiționată nu numai de proprietățile de transport ci și de clivajul manifestat preabsorbtiv, de efectul primului pasaj (cap. 6.2.2). La pH6, în intestinul subțire, esterii lincomicinei se hidrolizează cu o viteză proporțională cu lungimea catenei [47].

Viteza clivajului preabsorbtiv depinde, de asemenea, de poziția oxidrilului esterificat [80]. Astfel, 2-propionillincomicina (6.XXIb) se absoarbe, în 2 ore, 64%, iar 7-propionillincomicina (6.XXIc), 94%. Creșterea fracțiunii absorbite pentru 7-acillincomicine rezultă din rezistența mai mare față de hidroliza enzimatică manifestată preabsorbtiv. Datorită acestei proprietăți

care se manifestă în aceeași măsură și în sânge, postabsorbtiv, 7-acil lincomicinele sînt mai puțin active decît 2-acil lincomicinele (fig. 6.8). Acestea din urmă deși se absorb într-o proporție mai redusă, sînt mai active întrucît se scindează mai rapid în sânge, eliberînd concentrația minimă necesară bioactivității.

Activitatea biologică a esterilor lincomicinei condiționată de poziția oxidrilului în moleculă [80] este maximă pentru 2-acil lincomicine și scade în ordinea pozițiilor  $2 > 3 > 7 > 4$ . Această scădere a activității este paralelă cu reactivitatea grupărilor oxidril în reacția de esterificare [5]. Hidroxilul din poziția 4, care se esterifică cel mai greu, este cel mai puțin activ, iar hidroxilul din poziția 2, care se esterifică cel mai ușor este cel mai activ. Clivajul esterilor lincomicinei poate fi optimizat prin utilizarea unor resturi acilante atrăgătoare de electroni. Astfel, în seria esterilor aromatici ai lincomicinei (6.XXIIa—e) s-a con-

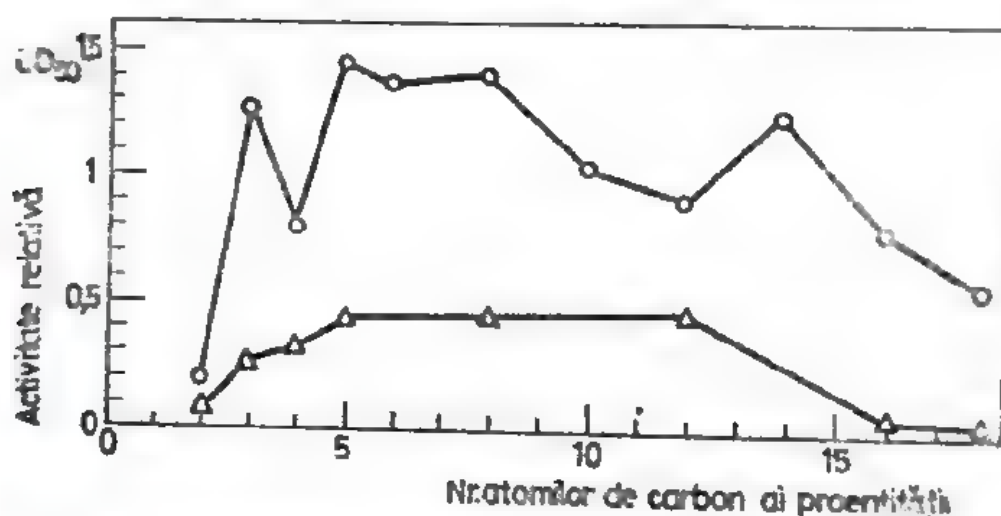
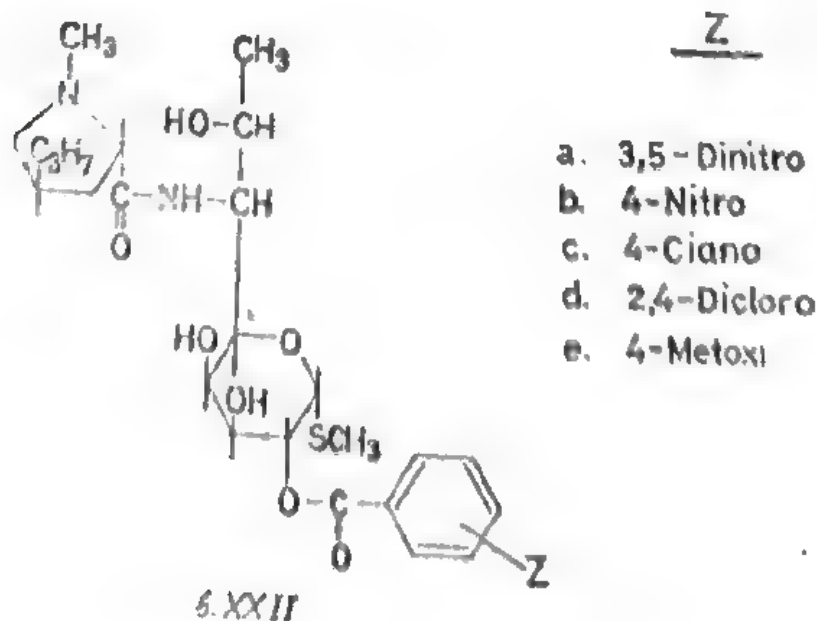


Fig. 6.8: Dependența activității relative a esterilor lincomicinei de lungimea restului acilant (după MOROZOWICH și colab. [80]), ○ 2-acil lincomicina; △ 7-acil lincomicine.





statat că, introducerea pe nucleul aromatic a unor substituenți atrăgători de electroni, conduce la creșterea activității, aceasta fiind dependentă de valoarea  $\sigma$  Hammett [80] (fig. 6.9).

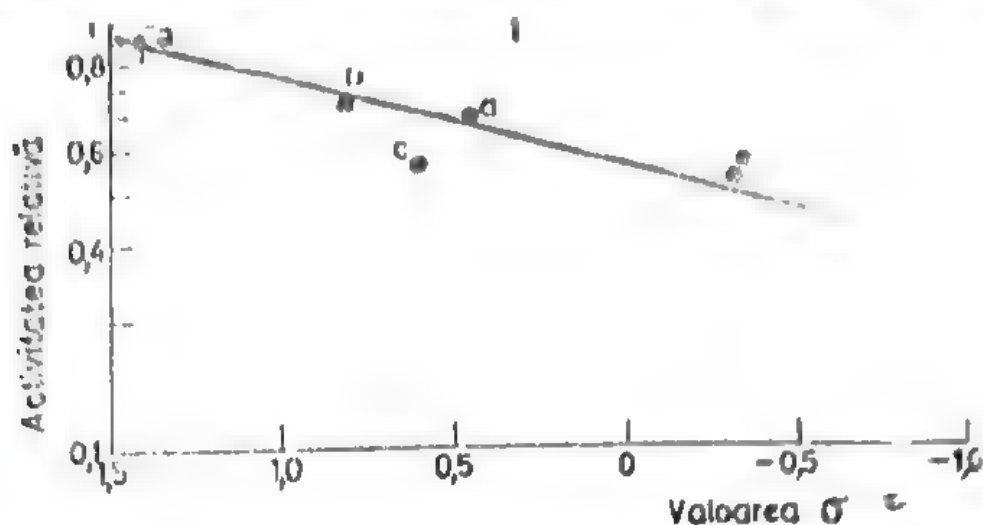
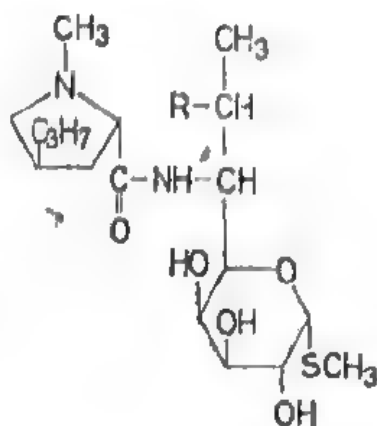


Fig. 6.9: Corelarea activității antibacteriene a esterilor aromatici ai lincomicinei cu valoarea  $\sigma$  Hammett a substituenților (după MOROZOWICH și colab. [80]).

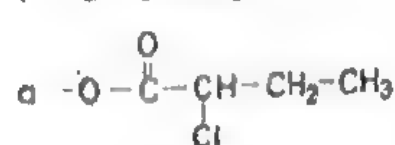
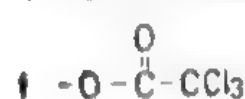
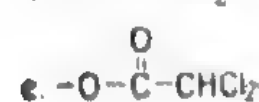
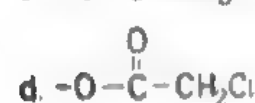
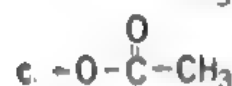
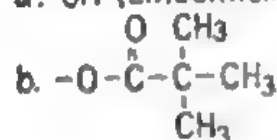
Din figură se constată că, activitatea crește liniar cu valoarea  $\sigma$  Hammett, fiind maximă pentru 3,5-dinitro-derivatul 2-benzoilnomicinei (6.XXIIa).

Influența activării esterului prin efecte electronice de substituent este ilustrată, de asemenea, de cercetările efectuate în seria esterilor lincomicinei cu resturi acilante, ramificate sau halogenate (6.XXIII-a—g) (fig. 6.10).

Activitatea biologică a esterilor crește liniar cu valoarea  $\sigma^*$  Taft atât la administrare orală, cât și subcutan (fig. 6.10). Se



a. -OH (Lincomycin)



[1] 6.XXIII [2]

remarcă faptul că, esterul 6.XXIII<sub>f</sub> prezintă o activitate superioară față de lincomicina.

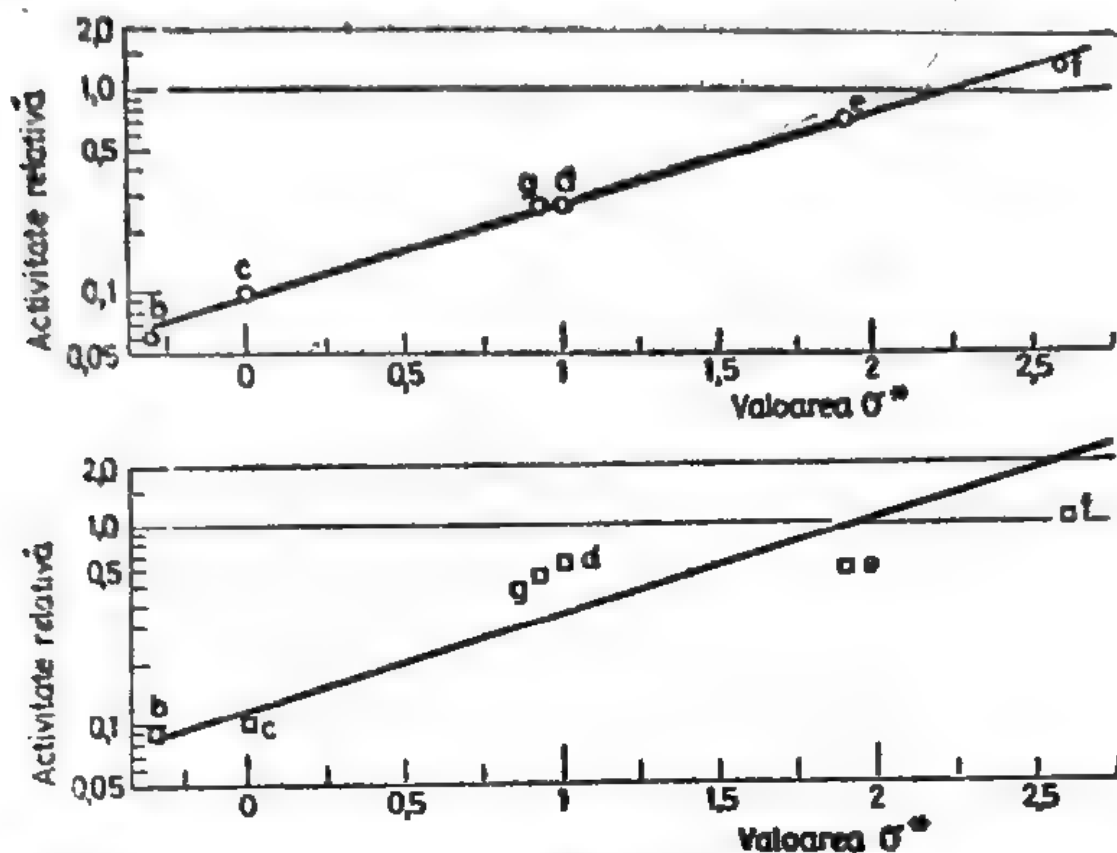
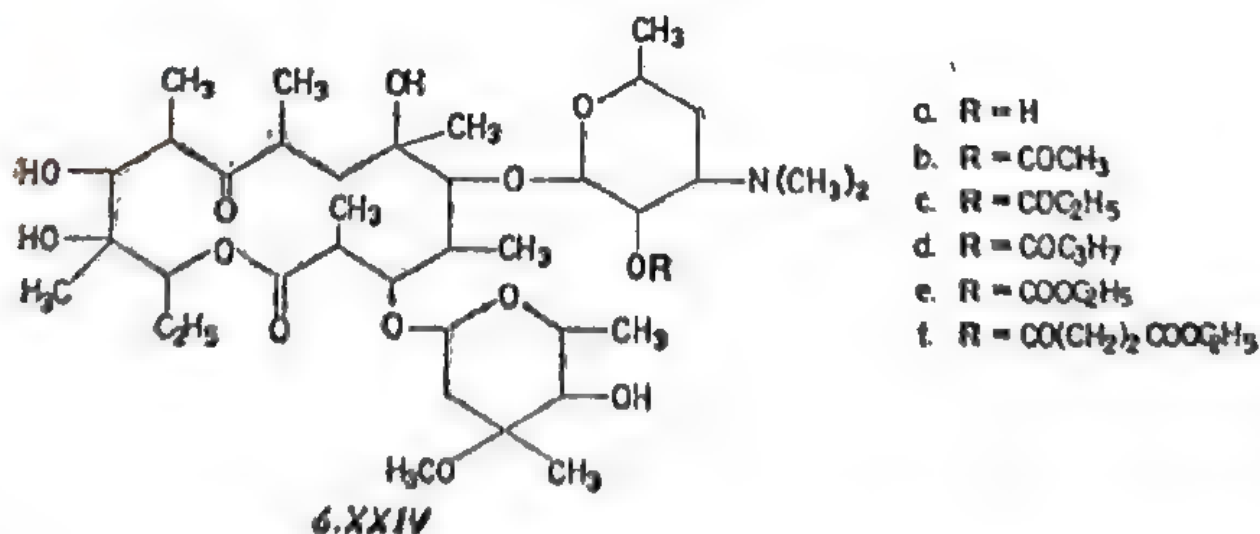


Fig. 6.10.: Dependența activității relative de valoare  $\sigma^*$  în seria 7-acillincomicinelor (6.XXIII<sub>a-g</sub>) administrate oral (jos) și subcutan (sus) (după MOROZOWICH și colab. [80]).

Un alt exemplu privind dependența activității biologice de viteza de clivare a esterilor este oferit de esterii eritromicinei 6.XXIV<sub>a-g</sub>.



În această serie, nivelele serice optime se obțin cu 2-propionileritromicina, mai scăzute cu 2-acetil- sau 2-butirileritro-

micina și cu valori neglijabile pentru resturi mai lungi [106]. În cazul acetatului și propionatului, valorile absorbției sînt mai mari decît pentru eritromicina bază (fig. 6.11).

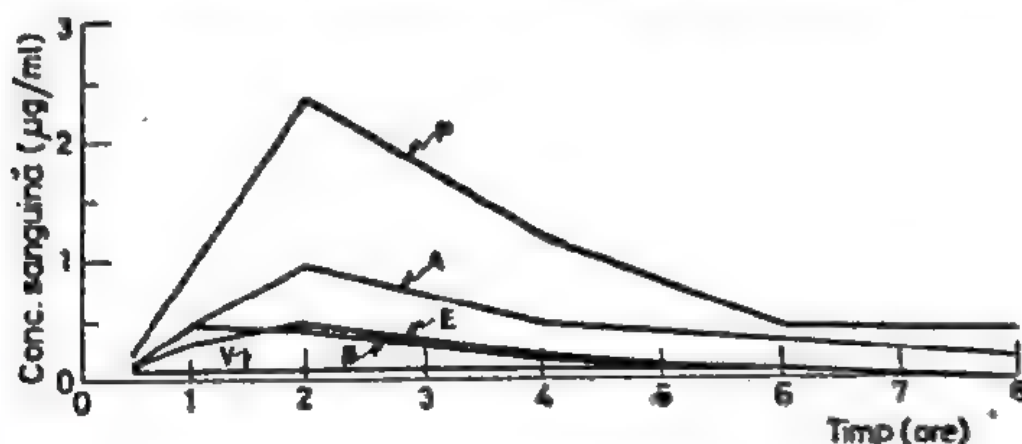


Fig. 6.11: Nivelele serice de eritromicină după administrare orală de 250 mg eritromicină bază (E) și doze echivalente de acetat (A), propionat (P), butirat (B) și valerianat (V) de eritromicină (după STEPHENS și colab. [106]).

Coeficientul de partiție aparent al propionileritromicinei ( $\lg CP_a = 3,11$ ), comparativ cu al eritromicinei bază ( $\lg CP_b = 0,17$ ), este de 1.000 de ori mai mare la pH-ul 6 al intestinului subțire, ceea ce explică creșterea absorbției la nivel intestinal. Coeficientul de partiție aparent s-a calculat de LEO și colab. [70] din coeficientul de partiție intrinsec  $CP_i$  și  $pK_a$  pe baza ecuației:

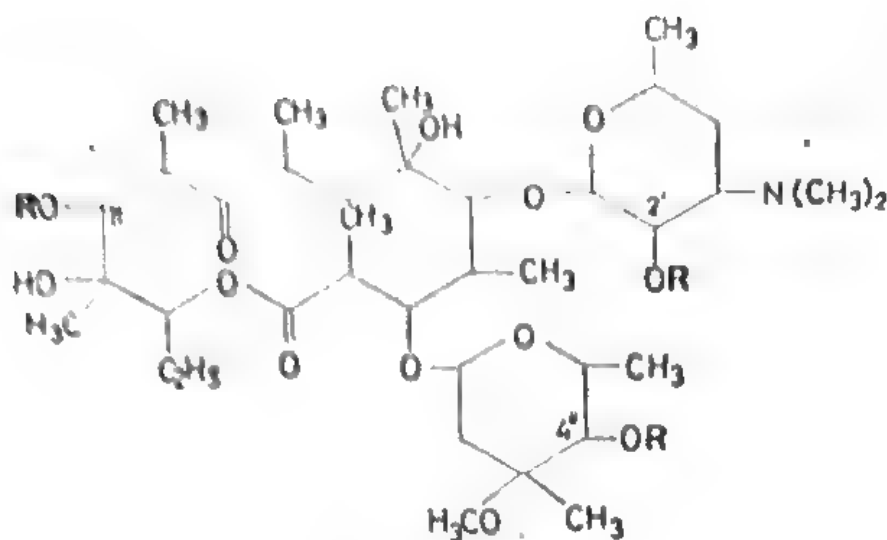
$$pH - pK_a = \lg \frac{CP_i - CP_b}{CP_b} \quad (\text{ec. 6.47})$$

Coeficientul de partiție intrinsec  $CP_i$  s-a determinat în sistemul octanol/apă pentru eritromicină și s-a calculat pe principiul  $\pi$  adivității pentru propionileritromicină. La pH 7,4, deși diferența nu mai este atît de mare, esterul rămîne aproximativ de 100 de ori mai lipofil.

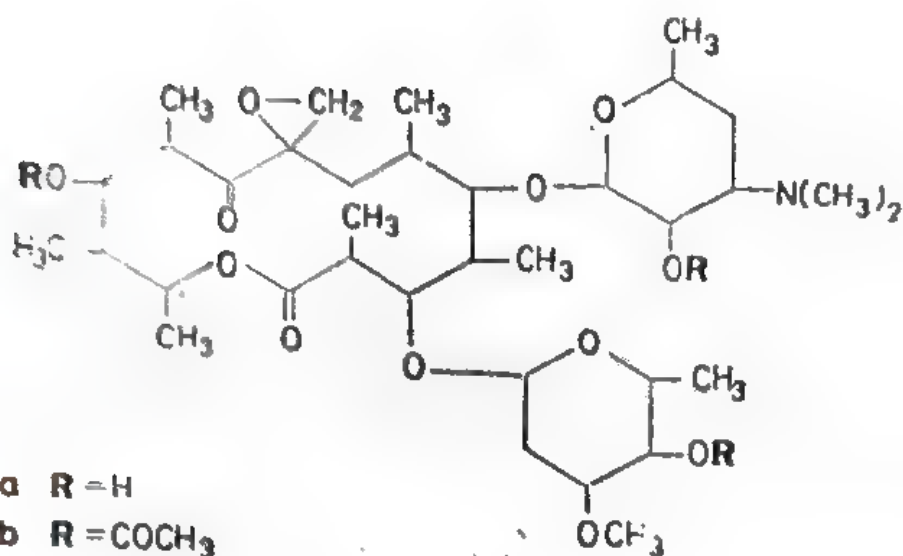
Esterificarea avansată a eritromicinei în pozițiile 2', 4'' și 11 conduce la o creștere semnificativă a lipofilicității (6.XXV). Triacetilderivatul este mai lipofil decît monoacetilderivatul.

Acest *prodrug* s-a abordat inițial pentru corectarea gustului prin scăderea solubilității în apă. Analog eritromicinei s-a esterificat exhaustiv oleandomicina (6.XXVI<sub>1a</sub>)<sup>1</sup> obținîndu-se, de exemplu, triacetiloleandomicina (6.XXVI<sub>1b</sub>). Acilarea avan-





6.XXV



6.XXVI

sată este favorabilă absorbției, dar, mai ales, prelungirii efectului. Astfel, se remarcă efectele prelungite ale triacetilribavirinei (6.XXVII) [cit. 55], triacetil-6-azauridinei (6.XXVIII) și tetraacetilpsicofuraninei (6.XXIX) [cit. 112].

*Prodrug-uri* rezultate prin esterificarea substanței medicamentoase de tip acid cu alcooli sau fenoli au fost foarte mult cercetate în seria antibioticelor beta-lactamice. Esterificarea funcției carboxil cu alcooli simpli n-a condus la rezultatele scontate. Esterii alifatici ai penicilinelor s-au dovedit inactivi [59]. S-a considerat că, esterificarea carboxilului penicilinelor prezintă impedimente sterice analoage acidului t-butil-i-propilacetic [80], care se manifestă și la scindarea enzimatică a esterului format (fig. 6.12).

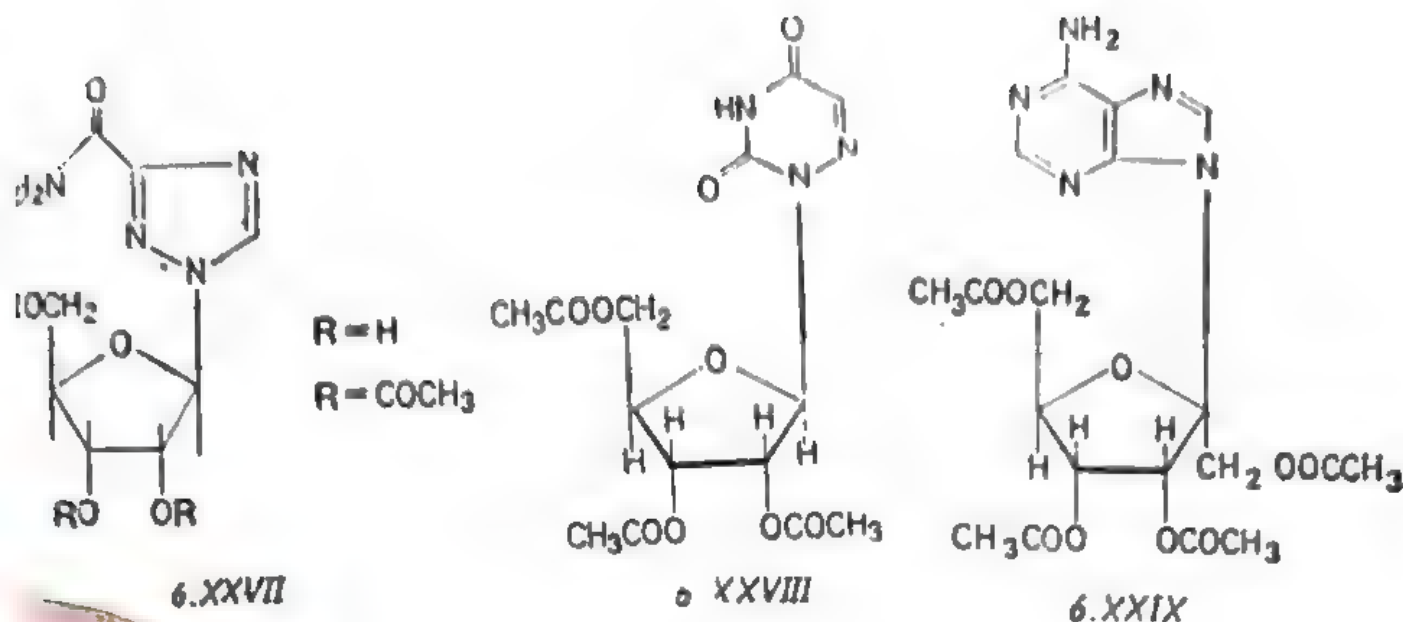
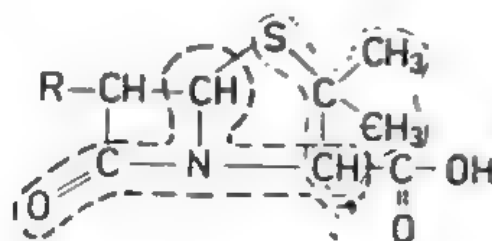
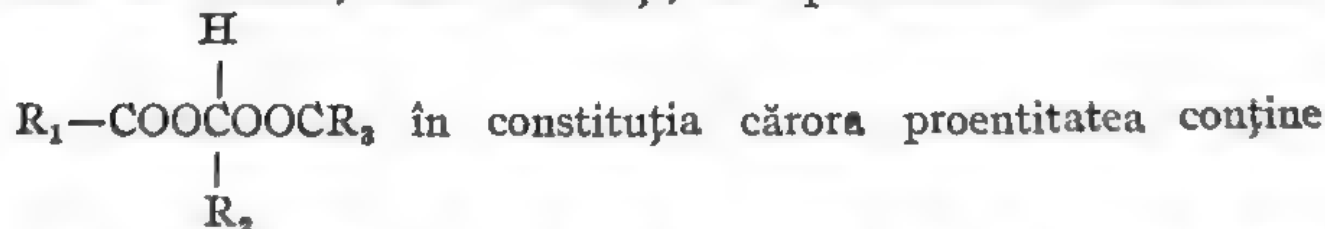


Fig. 6.12: Analogia acidului 2,2-dimetil-6R-penam-3-carboxilic cu acidul terț-butil-izopropil acetic (după MOROZOWICH și colab. [80]).



Esterii acizilor puternic impedimentați steric formează un intermediar stabil de acil-enzimă, a cărui dezacilare se produce lent. În schimb, esterii activați, de tipul esterilor aciloximetil,



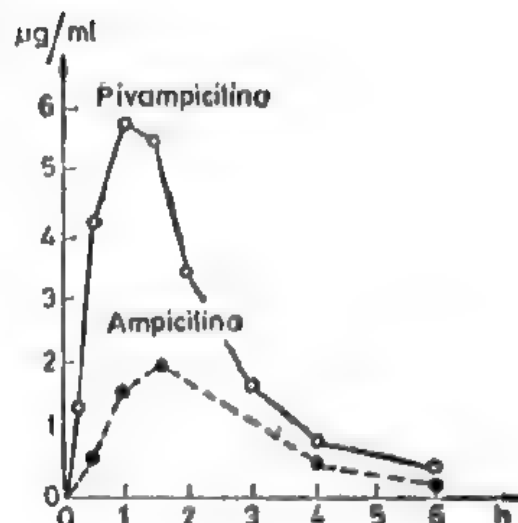
două funcții ester, se clivează cu ușurință la funcția ester terminală  $-\text{OOCR}_3$  mai îndepărtată și mai accesibilă atacului enzimatic. Complexul inițial format de acil-enzimă nu conține restul penicilinic al substanței medicamentoase părinte ci parțial restul proentității  $\text{En}-\text{OOCR}_3$ . Penicilina se îndepărtează sub forma unui ester-alcool instabil din care se eliberează cu ușurință (schema 6.4).

*Prodrug*-urile de acest tip studiate în cadrul ampicilinei (6.XXXa) [10, 13, 32, 38, 39, 43, 75, 96], carbenicilinei și cefalosporinelor de uz oral [83, 114] au înregistrat rezultate deosebite fiind stabile la pH-ul sucului gastric și ușor scindabile în sânge. Dintre esterii aciloximetil ai ampicilinei s-au introdus



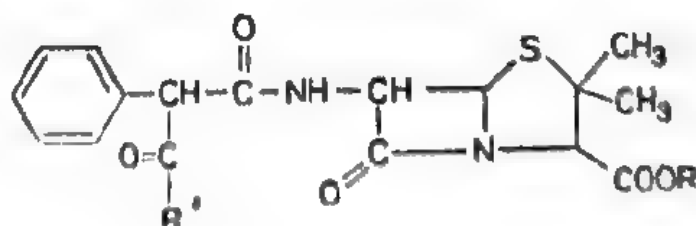


Fig. 6.13: Concentrațiile sanguine ale pivampicilinei și ampicilinei după 250 mg administrate oral (după DARINE și colab. [38]).



Esterii aciloximetil ai carbenicilinei (6.XXXIIa) s-au realizat atit prin esterificarea grupării carboxil din poziția 3 (6.XXXIIc), cât și a grupării carboxil din catena laterală (6.XXXIId) [cit. 99]. Carbenicilina prin prezența grupării carboxil din catena laterală oferă posibilități mai mari de modulare comparativ cu ampicilina. Cercetările [33, 34] au relatat că la nivelul grupării carboxil din catena laterală se pot sintetiza esterii aromatici care prezintă o absorbție bună și o scindare rapidă [34]. În terapeutică, pe baza acestor proprietăți, s-au introdus carfecilina (6.XXXIId) și carindacilina (geopen; 6.XXXIIe) [95].

În seria cefalosporinelor de uz oral s-au relevat pivaloilo-oximetilcefaloglicina (6.XXXIII) [114] și aciloxilbenzilcefalexina (6.XXXIV) [83].



a.  $R = H$ ;  $R' = OH$

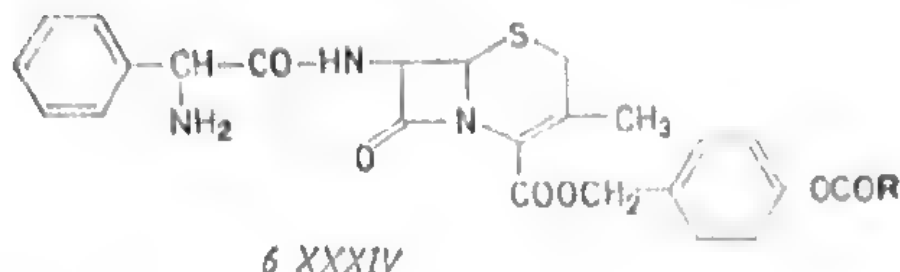
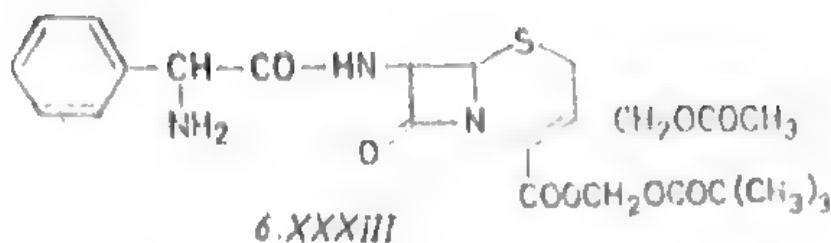
d.  $R = H$ ;  $R' = -O-C_6H_5$

b.  $R = H$ ;  $R' = OCHOC(=O)CH_3$

c.  $R = CHOC(=O)CH_3$ ;  $R' = OH$

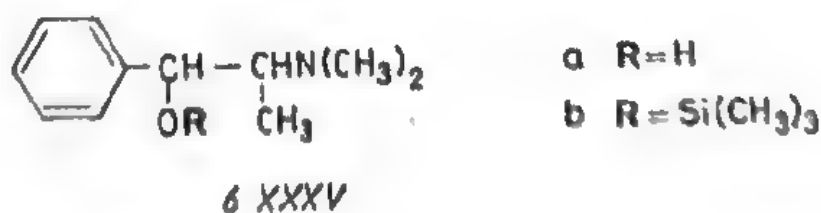
e.  $R = H$ ;  $R' = -O-C_{10}H_7$

6.XXXII



#### 6.1.2.3.1.2. ETERI

Eterii în majoritatea lor s-au utilizat ca *prodrug*-uri pentru optimizarea prelungirii timpului de activitate a substanțelor medicamentoase [68] avînd o hidroliză înceată (cap. 8.2.2). Comportamentul diferit al silileterilor, care hidrolizează rapid, a stimulat sinteza acestor eteri pentru optimizarea absorbției substanțelor medicamentoase. Astfel, BECKETT și colab. [9] studiază eterii trialchilsilil ai aminoalcoolilor (metilefedrina, efedrina și norefedrina). Rata hidrolizei silileterilor urmărită în cadrul metilefedrinei (6.XXXVa) este maximă pentru trimetilsilil eterul (6.XXXVb) și scade cu creșterea numărului atomilor de carbon ai restului sililalchil 6.XXXV. Silileterii ameliorează semnificativ lipofilitatea compusului părinte. Trimetilsililmetilefedrina prezintă un coeficient de partiție (n-heptan/apă) la pH = 6 de aproximativ 5.000 de ori mai mare decît metilefedrina.



#### 6.1.2.3.1.3. AMIDE

*Prodrug*-urile de tip amidă s-au abordat în special pentru mascarea grupărilor aminice. Restul acilant introdus ca proentitate are un rol important în reducerea toxicității și protejarea grupării aminice față de efectul primului pasaj. Un exemplu

este oferit de derivații acilați ai PAS-ului (cap. 6.2.2). Deși prin acilare crește lipofilitatea compusului părinte și respectiv absorbția, amidele se aplică mai rar pentru optimizarea biodisponibilității sistemice datorită stabilității relative *in vivo*. Bioreversibilitatea lentă permite utilizarea lor pentru prelungirea activității compusului părinte (cap. 8.2.4.).

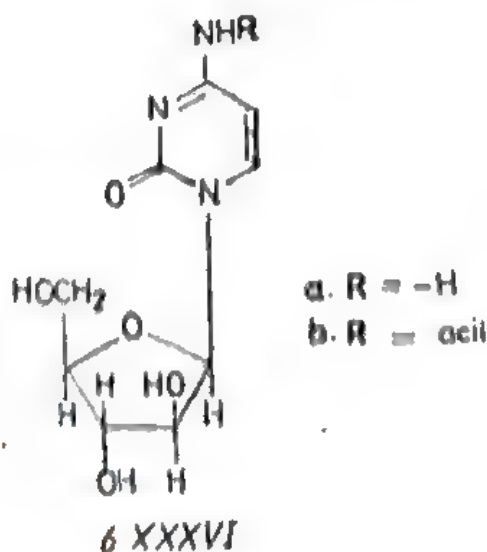
Prezența amidazelor în anumite compartimente (microflora gastrointestinală, ficat, țesut neoplazic) conferă *prodrug*-urilor de tip amidic o oarecare selectivitate în eliberarea compusului părinte la nivelul respectiv (cap. 7.2.1.)

Optimizarea bioreversibilității amidelor în organism este posibilă prin abordarea peptidelor scindabile de către enzimele proteolitice. Astfel, acilarea ara-citidinei (6.XXXVIa) cu resturi acilante de arginină, lizină (6.XXXVIb) [11] a condus la rezultate superioare, *prodrug*-urile obținute fiind scindate sub acțiunea tripsinei.

Acilarea exhaustivă a amidelor s-a dovedit un procedeu eficient de creștere a lipofilității și respectiv a absorbției, *prodrug*-urile respective având totodată o bioreversibilitate rapidă, mai ales prin prezența unui rest acilant puternic atrăgător de electroni. Pe acest principiu s-au sintetizat, cu succes, derivații  $N_1$ -acilați ai sulfamidelor.

Din seria derivaților  $N_1$ -acilați ai sulfamidelor s-a introdus în terapeutică  $N_1$ -acetilsulfisoxazolul (4.XII), care a dovedit o absorbție bună și o scindare hidrolitică rapidă [12], fiind rezistent față de efectele primului pasaj și lipsit de gustul amar al sulfisoxazolului (cap. 4.1.2.1.).

Optimizarea bioreversibilității se atribuie prezenței grupării  $SO_2$  vicinală cu efecte puternic atrăgătoare de electroni ceea ce conduce la obținerea de amide activate. Analog se comportă

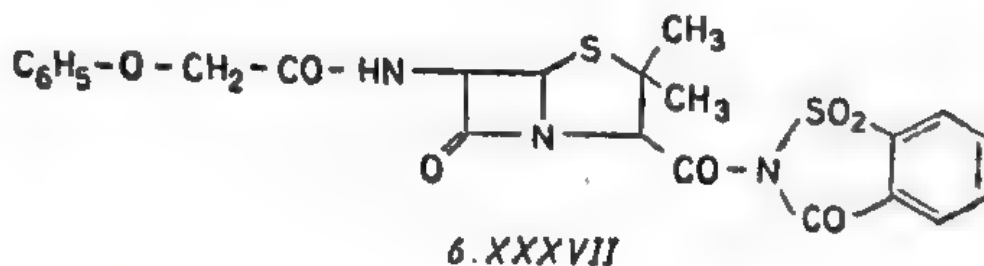




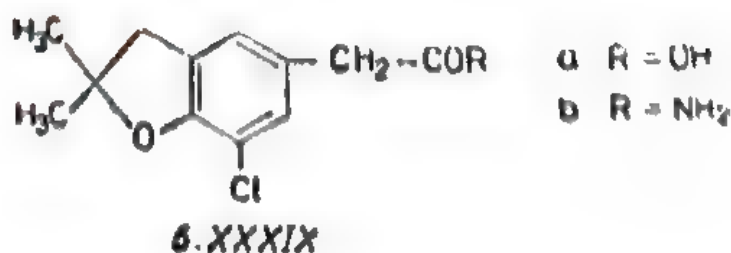
și derivatul zaharinic al fenoximetilpenicilinei (6.XXXVII), care a prezentat o activitate biologică asemănătoare fenoximetilpenicilinei [cit. 80].

Funcția carboxil a compuşilor biologice activi se maschează mai rar sub formă de amidă, deoarece amida nu conduce la o creștere avantajoasă a lipofiliei carboxilului, iar conversia sa la acid este înecată. Lipofilitatea carboxilului ( $\lg CP = -1,21$ ) este foarte apropiată de a amidei ( $\lg CP = -1,71$ ). Este posibil ca această natură izolipofilică să ofere amidei o activitate biologică similară cu a acidului părinte. În unele serii de medicamente, acizii și amidele corespunzătoare prezintă efecte foarte apropiate. Astfel, acizii alfa-alkil-fenilacetici și alfa-alkil-fenilacetamidele (6.XXXVIII) manifestă o acțiune hipocolesterolemiantă analoagă, puțin mai scăzută pentru amide față de acizi [40].

Conversiunea acestor amide la acid *in vivo* n-a fost studiată și este posibil ca ele să acționeze ca atare. De asemenea, acidul 7-clor-2,3-dihidrobenzofuran-5-acetic (6.XXXIXa), antiinflamator, prezintă o eficiență cu puțin mai mare decât amida corespunzătoare (6.XXXIXb) pe testul edemului labei de șobolan indus cu caragenină [57].



6 XXXVIII



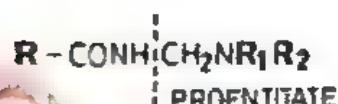
Există și cazuri în care amidele au o acțiune mult mai redusă decât acizii corespunzători. De exemplu, benzilpenicilinamida prezintă doar 20% din activitatea benzilpenicilinei.

#### 6.1.2.3.1.4. BAZE N-MANNICH

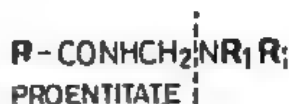
Sintetizate inițial pentru creșterea solubilității în apă (cap. 5.3.5.1.3.) și apoi în lichidele organismului (cap. 6.1.1.5) a amidelor biologice active, bazele Mannich au fost abordate recent sub un alt aspect, de creștere a lipofilicității aminelor biologice active [23, 62]. Spre deosebire de primul caz în care proentitatea este reprezentată de restul aminometilenic (6.XL), în cazul aminelor biologice active, restul introdus este un rest amidometilenic (6.XLI).

Prin amidometilare  $pK_a$ -ul aminelor derivatizate descrește considerabil, cu 3 unități de  $pK_a$  [62]. Amina este mascată, iar lipofilia moleculei crește prin depresarea protonării.

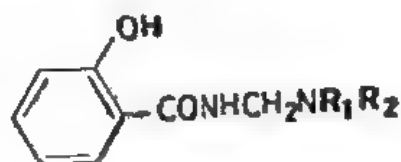
Selectarea amidelor pentru sinteza bazelor Mannich ale aminelor a dovedit că, salicilamida este superioară benzamidei. Salicilamidometilenaminoderivatul (6.XLII) prezintă un clivaj rapid la pH neutru, ceea ce sugerează utilizarea salicilamidei în sinteza de *prodrug*-uri ale compușilor biologici activi de tip aminic (62).



6 XL



6 XLI

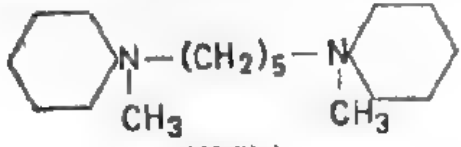
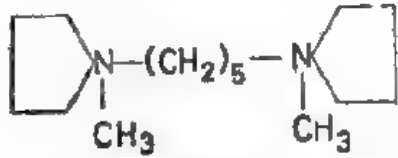


6.XLII

#### 6.1.2.3.2. DERIVAȚI BIOREVERSIBILI PRIN CICLIZARE

În 1961, LEVINE și colab. [72] au preconizat posibilitatea optimizării absorbției intestinale a compușilor cuaternari N-heterociclici prin utilizarea N-halo-alkilaminelor. Aceste *prodrug*-uri au fost propuse în urma scindării ipotetice a compusului cuaternar bioactiv, avînd în vedere lipofilicitatea superioară a aminelor terțiare corespunzătoare. Pentru ca în organism, reciclizarea să aibă loc cu ușurință, aminele respective au fost activate prin halogenare. Autorii au studiat unii compuși cuaternari de piperidiniu (6.XLIIIb) și pirolidiniu (6.XLIVb), urmărind procentul absorbit după 3 ore comparativ cu *prodrug*-urile corespunzătoare (6.XLIIIa) (6.XLIVa). Rezultatele sînt trecute în tabelul 6.10).

Procentul absorbției după 3 ore de la administrarea pe cale orală a *prodrug*-urilor de tip *N*-haloalchilamine și a compuşilor cuaternari corespunzători (după LEVINE și colab. [72])

<i>Prodrug</i> ( <i>N</i> -haloalchilamină) Derivat cuaternar <i>N</i> -heterociclic bioactiv	% absorbției după 3 ore
$\text{Br}-(\text{CH}_2)_5-\overset{\text{CH}_3}{\underset{ }{\text{N}}}-(\text{CH}_2)_5-\overset{\text{CH}_3}{\underset{ }{\text{N}}}-(\text{CH}_2)_5-\text{Br}$ <p>6.XLIII a</p>	56
 <p>6.XLIII b</p>	14
$\text{Cl}-(\text{CH}_2)_4-\overset{\text{CH}_3}{\underset{ }{\text{N}}}-(\text{CH}_2)_5-\overset{\text{CH}_3}{\underset{ }{\text{N}}}-(\text{CH}_2)_4-\text{Cl}$ <p>6.XLIV a</p>	21
 <p>6.XLIV b</p>	16,8

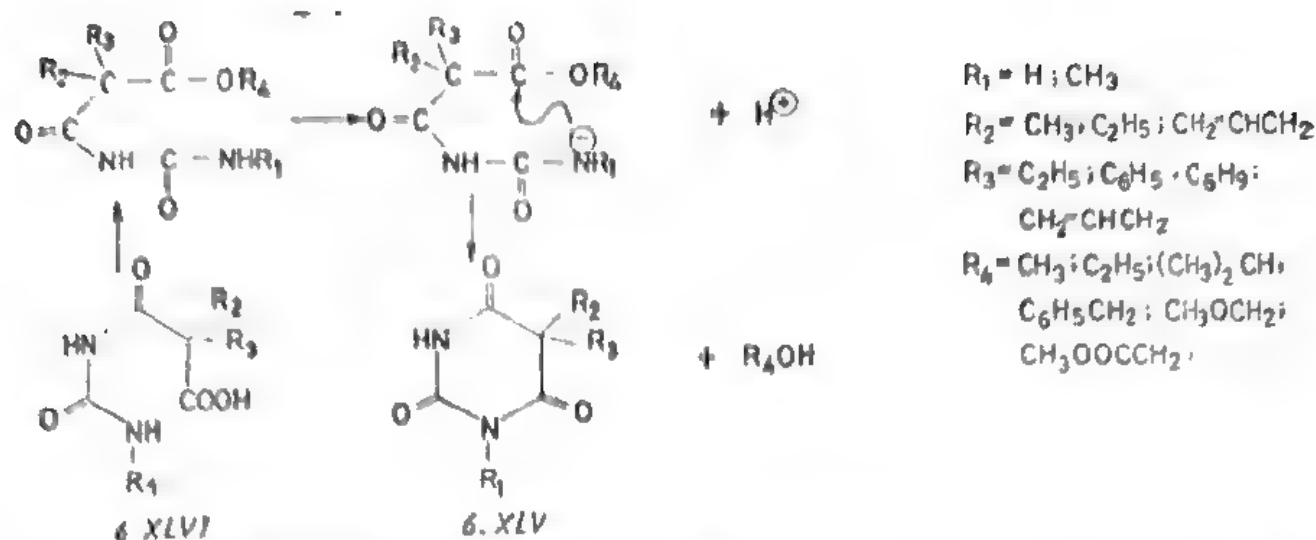
Recent, BUNDGAARD (1979–1980) abordează problema *prodrug*-urilor de acest tip, urmărind posibilitățile de optimizare a absorbției în seria barbituricilor (6.XLV) [20, 21], trimetadionei (6.XLVII) [26] și gama-lactonelor (6.XLIX) [27].

În cazul barbituricilor [20, 21], autorii preconizează ca precursori, acizii malonurici (6.XLVI) activați sub formă de ester, capabili să sufere o ciclizare cantitativă la derivații barbiturici respectivi, în condiții fiziologice de pH și temperatură (schema 6.5).

Cercetările au fost efectuate *in vitro*, determinându-se cinetica ciclizării și lipofilicitatea precursorilor comparativ cu a barbituricilor.

S-a constatat că, esterii suferă o ciclizare rapidă, cantitativă, în soluții neutre și alcaline, printr-un atac intramolecular nucleofil al anionului ureidic asupra grupării carbonil a funcției ester.





Schema 6.5: Mecanismul reacției de ciclizare a esterilor acizilor malonurici la derivații barbiturici corespunzători în condiții fiziologice de pH și temperatură (după BUNDGAARD și colab. [21]).

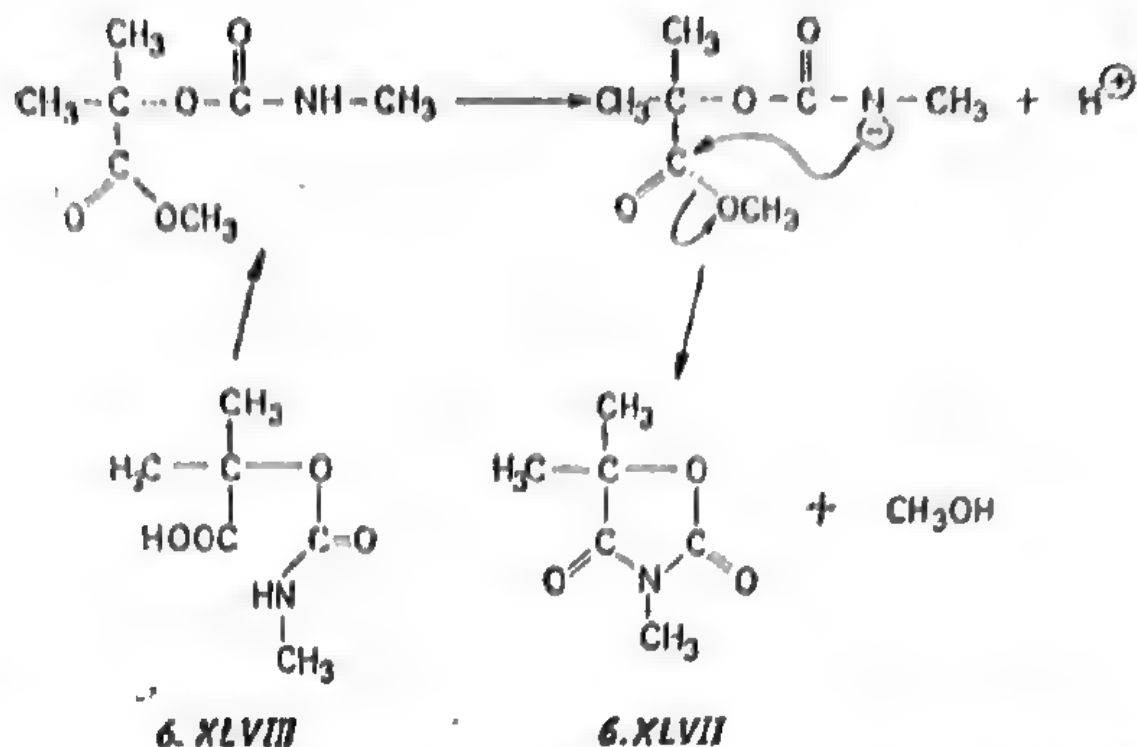
La pH 7,4 și 37°, T/2 al conversiei este de 8–63 minute pentru diferiții malonurați. Ea depinde de natura substituenților de la C<sub>2</sub> al acidului malonuric, respectiv C<sub>5</sub> din structura barbituricilor și de natura restului alcoolic al funcției ester utilizat pentru activare. Viteza ciclizării este mai mare pentru R<sub>2</sub>; R<sub>3</sub> = H; alil și mai scăzută pentru R<sub>2</sub>; R<sub>3</sub> = H; fenil, ceea ce s-a atribuit diferențelor în efectul steric. Cel mai greu se ciclizează *prodrug*-urile în care R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>. Printr-o selectare adecvată a entității alcoolice a esterului malonuric se pot obține *prodrug*-uri cu proprietăți variate de lipofilicitate și viteză de ciclizare. În felul acesta, eliberarea barbituricului în organism poate fi controlată. Se pune însă problema toxicității precursorilor netransformați.

Prin investigațiile efectuate asupra oxazolidindionelor, în-deosebi a trimetadionei (6.XLVII), s-a propus ca *prodrug* acidul 2-metil-2/((metilamino)carboniloxi/-propanoic (6.XLVIII), care esterificat are capacitatea de a se cicliza rapid și cantitativ, în condiții fiziologice de pH și temperatură, la trimetadionă (schema 6.6) [26].

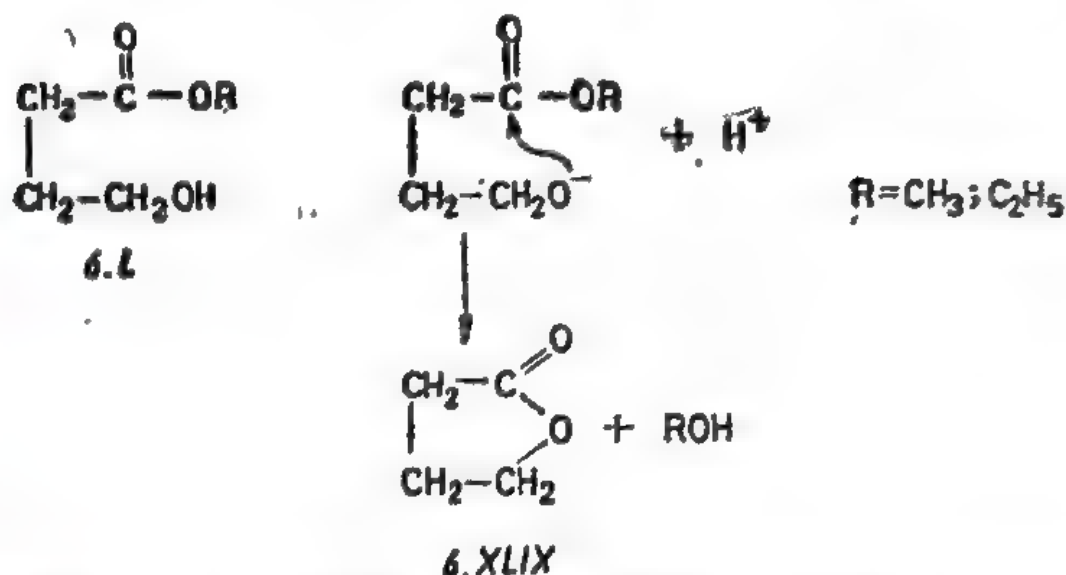
Ciclizarea are loc prin atacul nucleofil intramolecular al anionului carbamat asupra grupării ester.

Esterul metilic prezintă o lipofilicitate superioară trimetadionei, ceea ce îi conferă o viteză de transport mai mare prin membranele biologice.

Pentru substanțele medicamentoase cu structură lactonică (6.XLIX) în vederea optimizării absorbției s-au preconizat ca *prodrug*-uri esterii acidului 4-hidroxi-butiric (6.L) [27] (schema 6.7).



Schema 6.6: Mecanismul ciclizării esterului metilic al acidului 2-metil-2[(metilamino)-carboniloxi]-propanoic la trimetadionă în condiții fiziologice de pH și temperatură (după BUNGAARD și colab. [26]).

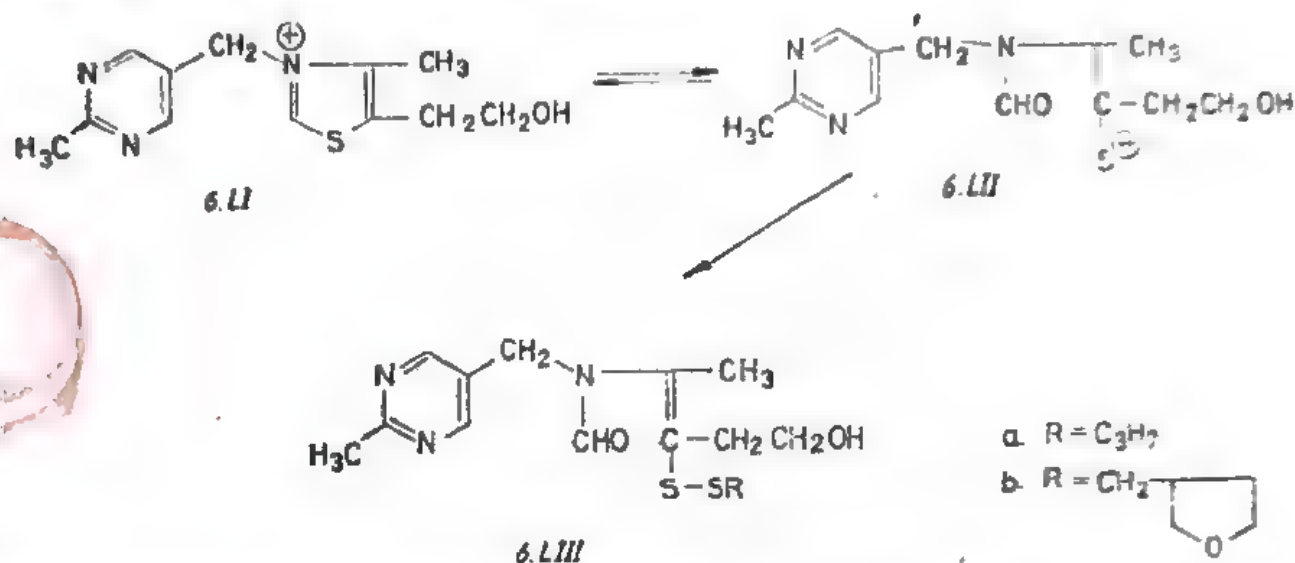


Schema 6.7: Mecanismul ciclizării esterilor acidului 4-hidroxi-butiric la gama-lactone în condiții fiziologice de pH și temperatură (după BUNGAARD și colab. [27]).

Ei se ciclizează în condiții fiziologice prin atacul intramolecular nucleofil al ionului alcoxic asupra funcției ester. Esterul fiind mai lipofil decât lactona permite optimizarea traversării biomembranelor.

Optimizarea biodisponibilității sistemice a vitaminei B<sub>1</sub> (absorbită prin mecanisme de transport activ) sub forma unui

*prodrug* lipofil cu absorbție pasivă s-a rezolvat pe baza aceluiași principiu. Cercetările au fost abordate avînd în vedere deficiențele în utilizarea vitaminei B<sub>1</sub>, cauzate de saturarea și chiar inhibarea procesului de transport activ. MATSUKAWA și colab. [cit. 103], bazîndu-se pe proprietatea tiaminei (6.LI) de-a se scinda în mediu alcalin la nivelul ciclului tiazolic, cu formarea unui ion de tiolat (6.LII), studiază posibilitatea de utilizare a acestui compus după oxidare la disulfură (6.LIII) ca *prodrug* al vitaminei B<sub>1</sub> (schema 6.8).



Schema 6.8: Sinteza *prodrug*-urilor tiaminei de tip disulfură (după MATSUKAWA [cit. 103]).

Cercetările lui KAWASAKI și colab. [cit. 103] și NOGAMI și colab. [cit. 103], efectuate pe propil (6.LIIIa) și furfurilmetil-disulfura respectivă (6.LIIIb), au relevat o absorbție bună, în special pentru derivatul propil, și totodată posibilitatea de conversie cantitativă în organism la tiamină. Conversia are loc printr-un mecanism în care se implică glutathionul și glutathion-reductaza.

Aceste *prodrug*-uri au fost utilizate ca aditive alimentare pentru prevenirea deficitelor nutriționale de tiamină în cazul malabsorbției și a consumului de orez glasat, lipsit de tiamină.

## 6.2. STABILITATEA FAȚĂ DE SUCUL GASTRIC ȘI EFECTELE PRIMULUI PASAJ

Biodisponibilitatea sistemică a substanțelor medicamentoase administrate pe cale orală poate suferi limitări semnificative datorită instabilității față de suc gastric și bioinactivării în cadrul primului pasaj.



## 6.2.1. STABILITATEA FAȚĂ DE SUCUL GASTRIC

Instabilitatea substanțelor medicamentoase față de sucul gastric anulează posibilitatea de a fi administrate comod pe cale orală.

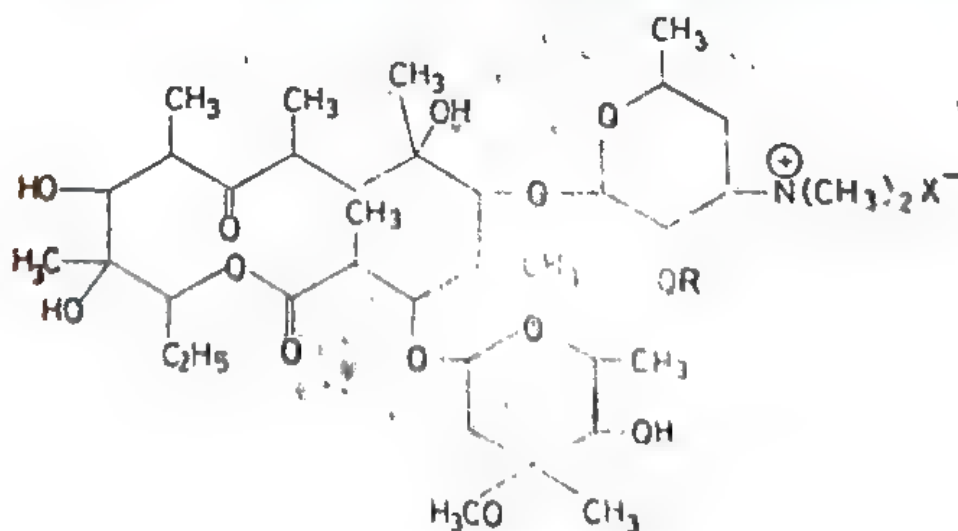
Acest inconvenient poate fi înlăturat aplicând variate procedee farmacotehnice, de condiționare a substanței medicamentoase instabile în forme farmaceutice gastrorezistente, enterosolvente. În unele cazuri, optimizarea stabilității față de suc gastric a fost rezolvată cu succes prin modulare moleculară.

Prospectarea noilor structuri necesită, în prealabil, determinarea gradului de instabilitate a moleculei și depistarea căilor de degradare, a legăturilor labile în mediu acid și a grupărilor implicate în aceste legături.

Gradul de instabilitate se cunoaște prin determinarea variației concentrației substanței medicamentoase în prezența sucului gastric artificial (acid clorhidric 0,1 N;  $\text{pH} = 2$ ) la  $37^\circ$ , timp de 1—2 ore; căile de degradare se deduc pe baza depistării compuşilor rezultați.

Optimizarea stabilității prin scăderea solubilității în apă a fost aplicată, în general, la multe substanțe medicamentoase labile cu restricția de a nu afecta procesele de transport.

Astfel eritromicina bază (6.XXIVa), instabilă la suc gastric, cu o biodisponibilitate inconstantă, a fost transformată în esteri la nivelul oxidrilului adiacent grupării aminice terțiare: etoxycarbonil-, etoxisuccinil-, propionileritromicine (6.XXIVe, f, c); în săruri cu acizi grași: stearat de eritromicină (6.LIVa) și esteri — săruri: laurilsulfat de propionileritromicină (6.LIVb),



a.  $\text{X}^- = \text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{16}\text{COO}^-$ ;  $\text{R} = \text{H}$

b.  $\text{X}^- = \text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_2-\text{OSO}_2\text{O}^-$ ;  $\text{R} = \text{COC}_2\text{H}_5$

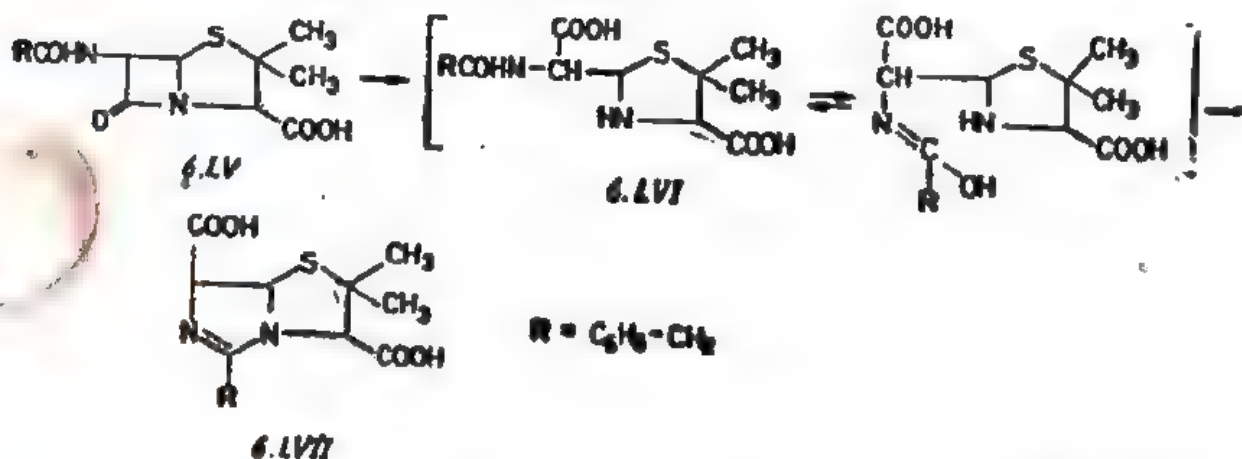
6 LIV

cu solubilitate redusă în apă, care, după depășirea barierei gastrice, eliberează eritromicina bază (6.LIV a, b). Inițial lauril-sulfatul de propionileritromicină s-a considerat superior celorlalți derivați avînd în vedere viteza sa de absorbție. Ulterior, s-a dovedit că după absorbție, laurilsulfatul de propionileritromicină se leagă puternic de proteine, este slab bioreversibil și mai hepatotoxic decît eritromicina bază [cit. 77]. Pentru acest motiv în terapeutică s-au păstrat esterii (6.XXIV c, e, f) care au prezentat o stabilitate suficientă la sucul gastric și absorbție mărită, comparativ cu eritromicina, prin creșterea caracterului lipofil (cap. 6.1.2.3.1.1).

Cercetări recente [77] asupra stearatului de eritromicină au confirmat optimizarea stabilității eritromicinei față de sucul gastric prin scăderea solubilității. Stearatul de eritromicină disociază la nivel intestinal punînd în libertate eritromicina bază, care, la pH-ul intestinal, este mai stabilă și mai absorbabilă. Stearatul de eritromicină și eritromicina bază, condiționată sub formă de tablete enterosolvente, prezintă o biodisponibilitate foarte apropiată, favorizată de administrarea pe stomacul gol.

Optimizarea stabilității prin scăderea reactivității legăturilor susceptibile față de sucul gastric a fost rezolvată, cu succes, în cadrul antibioticelor beta-lactamice (peniciline și cefalosporine).

Benzilpenicilina (6.LV) prima penicilină cu efecte spectaculare în terapia antibacteriană prezintă marele dezavantaj de a fi instabilă la sucul gastric. Pentru acest motiv ea se administrează numai pe cale parenterală. Degradarea benzilpenicilinei în mediu gastric conduce la acidul penilic (6.LVII) lipsit de activitate antibacteriană (schema 6.9). Acidul penilic rezultă prin scindarea ciclului beta-lactamic, a legăturii  $-\text{CO}-\text{N}-$ , la acidul peniciloic (6.LVI) care suferă o recondensare într-un sistem tiazolidin-imidazolinic.



Schema 6.9: Degradarea benzilpenicilinei în mediu gastric [cit. 31].

Scindarea este inițiată de deplasările electronice care au loc prin protonarea azotului din sistemul heterociclic la care participă direct catena laterală (fig. 6.14).

Importanța catenei laterale a fost sesizată la scurt timp după descoperirea fenoximetilpenicilinei (6.XIa), care s-a dovedit mult mai stabilă față de sucii gastric decât benzilpenicilina (6.LV).

ABRAHAM [cit. 11], comparând cele două resturi, benzil și fenoximetil, din catena laterală a penicilinei G și V, a atribuit efectul stabilizant al restului fenoximetil caracterului său de a fi mai atrăgător de electroni decât restul benzil.

Substituenții atrăgători de electroni din catena laterală exercită efecte inductive care scad densitatea de electroni de la atomul de oxigen al funcției amidice exociclice și astfel se împiedică atacul nucleofil al acestuia asupra atomului de carbon al grupării carbonil din ciclul beta-lactamic, puternic încărcat pozitiv [cit. 110].

Cercetări ulterioare efectuate de DOYLE și colab. [42] asupra unor peniciline de semisinteză au permis stabilirea unor corelări între stabilitatea în mediu acid și efectul inductiv atrăgător de electroni, exercitat de substituenții grupării amidice din catena laterală, exprimat prin valorile  $pK_a$  ale acizilor implicați în acilarea acidului 6-aminopenicilanic (fig. 6.15).

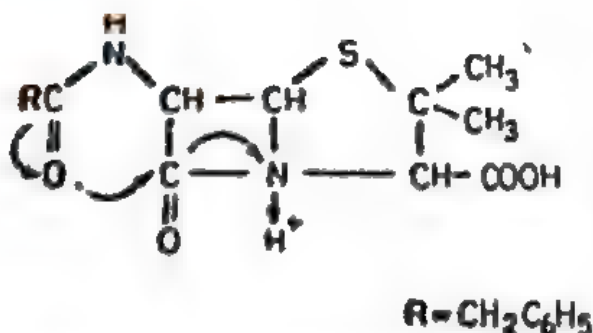


Fig. 6.14: Deplasările electronice care au loc prin protonarea azotului din sistemul penam care favorizează scindarea benzilpenicilinei în mediu acid [cit. 11].

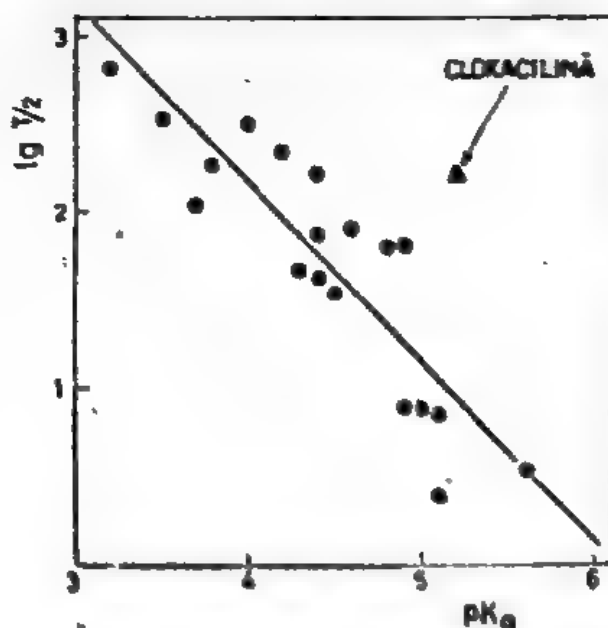


Fig. 6.15: Dependența timpului de înjumătățire  $T/2$  a unor peniciline de semisinteză de valoarea  $pK_a$  a acidului corespunzător catenei laterale, determinată în soluție 50% EtOH/H<sub>2</sub>O, la 35° și pH 1,3 (după DOYLE și colab. [cit. 11]).



După cum reiese din figură s-au obținut corelări satisfăcătoare cu excepția cloxacilinei (6.XIIb) ( $t_{1/2} = 160$  minute) a cărei stabilitate este mult mai mare decât cea calculată. Acest fapt se explică prin bazicitatea foarte scăzută a ciclului izoxazolic, dar totuși manifestă, care, în condițiile testului de stabilitate față de sucul gastric, suferă o protonare semnificativă la nivelul azotului heterociclic cu efecte de stabilizare mai mare a moleculei de cloxacilină. Determinarea  $pK_a$ -ului acidului 3-(2-clorfenil)-5-metilizoxazolil-4-carbonic prin tratare cu alcalii nu se pretează pentru corelare întrucât rezultatele reflectă doar situația caracteristică pentru speciile neprotonate. Orice penicilină care conține în catena laterală un grup slab bazic apropiat sau conjugat cu legătura amidică a catenei laterale se va comporta identic în cadrul testului de stabilitate față de acid, iar corelările bazate pe valoarea  $pK_a$ , obținută prin titrare cu alcalii, vor fi nesatisfăcătoare.

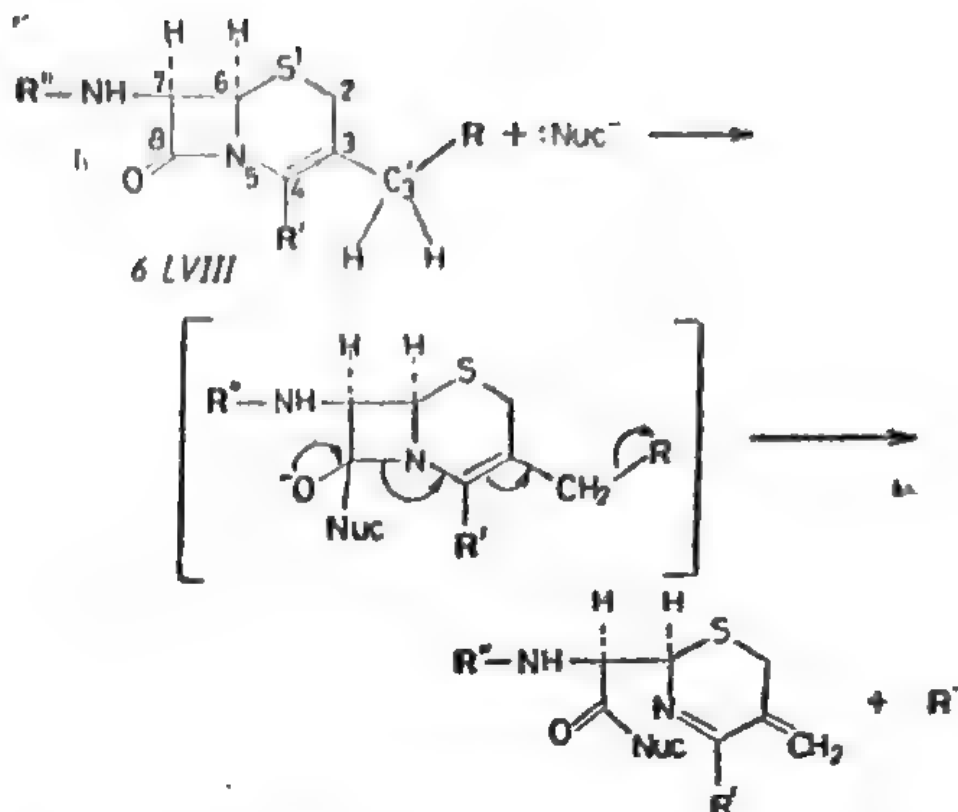
Confirmarea importanței grupurilor atrăgătoare de electroni a fost adusă de PANARIN și colab. [88, 89] care au stabilit o corelare perfect liniară între viteza de descompunere a penicilinelor fenil- și fenoximetil substituite pe nucleu, la pH-ul sucului gastric și valorile  $\sigma$  Hammett ale substituenților.

Stabilitatea maximă a penicilinelor obținute prin modularea catenei laterale nu conduce întotdeauna la o biodisponibilitate maximă, căci absorbția este puternic condiționată de coeficientul de partiție. Astfel, deși, carbenicilina (6.XXXIIa) reprezintă o penicilină cu stabilitate adecvată ea nu poate fi administrată pe cale orală deoarece nu se absoarbe datorită grupării carboxilice libere din catena laterală. Această dificultate s-a rezolvat prin esterificarea grupării carboxil realizându-se esterul indanilic (6.XXXIIe).

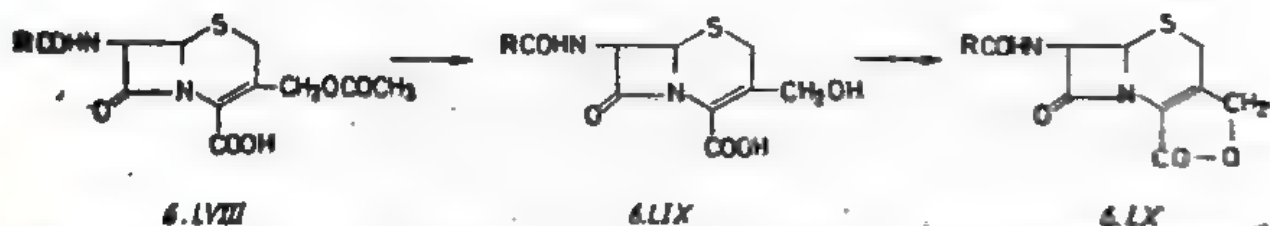
Cefalosporinele, comparativ cu penicilinele, manifestă o stabilitate mai mare față de sucul gastric la nivelul ciclului beta-lactamic [cit. 99].

Scindarea ciclului beta-lactamic al cefalosporinelor (6.LXIII) decurge doar în mediu alcalin sau sub influența beta-lactamazei, a transpeptidazei avînd loc concomitent eliberarea grupului labil, substituit în poziția 3 [17] (schema 6.10).

Degradarea în mediu acid a cefalosporinelor este influențată de natura substituentului din poziția 3. Cefalosporinele care conțin un grup 3-acetoximetil, în prezența acidului clorhidric 0,1 N, la 25°, păstrează intact ciclul beta-lactamic dar se scindează la nivelul grupării labile 3-acetoximetil, trecînd într-o lactonă (6.LX) [cit. 31, 67] (schema 6.11).



Schema 6.10: Degradarea cefalosporinelor în mediu alcalin (după BOYD și LUNN [17]).

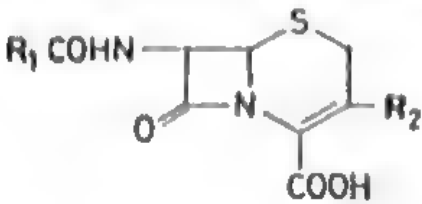
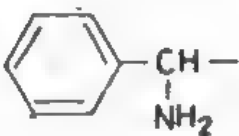
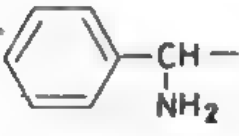
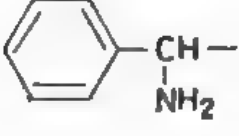
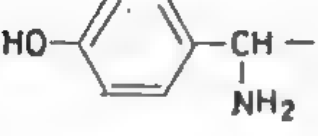

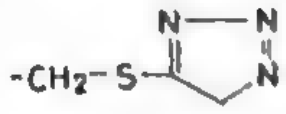
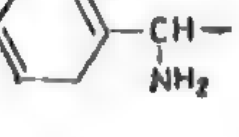
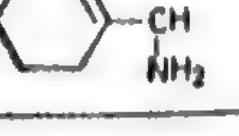


Schema 6.11: Degradarea cefalosporinelor în mediu acid (după KONECNY și colab. [67]).

Intermediarul 3-dezacetilcefalosporina (6.LIX), ca și lactona rezultată prin ciclizarea acestuia, mai păstrează din activitatea antibacteriană a cefalosporinei părinte fiind aproximativ la fel de eficiente în cazul bacteriilor gram-pozitive și cu o eficiență mai scăzută față de bacteriile gram-negative, dependență și de specie [93]. Absorbția lor este însă mai redusă decât a cefalosporinei părinte, lactonizarea accentuând această deficiență.

Datorită absorbției foarte scăzute a cefalosporinelor s-au recomandat pentru uzul oral numai cefalosporinele care au un rest acilant de alfa-fenilglicină, alfa-arilglicină, alfa-ciclohexenil-, alfa-ciclohexadienilglicină [cit. 29] (tabelul 6.11). Prezența grupării aminice libere din poziția alfa conferă cefalosporinei caracterul unui aminoacid absorbabil prin mecanismele de transfer activ al aminoacizilor.

## Cefalosporine de uz oral

 6. LVIII		
DENUMIREA	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
Cefaloglicină		CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>
Cefalexină		CH <sub>3</sub>
Cefaclor		Cl
Cefadroxil		CH <sub>3</sub>
Cefatrizin		
Cefradin		CH <sub>3</sub>
SCE 100		CH <sub>3</sub>



Optimizarea stabilității acestor cefalosporine față de sucul gastric a fost prospectată prin îndepărtarea grupării 3-acetoximetil și înlocuirea sa cu grupări mai mici, grupări nepolare evitându-se astfel lactonizarea.

Cel mai favorabil substituent în poziția 3 s-a dovedit restul metil deși acesta uneori prezintă efecte de scădere a activității antibacteriene [cit. 29].

Cefalosporinele care conțin în poziția 3 alți substituenți decât restul metil, înregistrează *in vitro* o activitate mai ridicată dar absorbția acestora depinde de natura substituentului.

Având în vedere optimizarea stabilității față de sucul gastric și în același timp a vitezei de absorbție, *design*-ul antibioticelor beta-lactamice a ajuns la rezultate deosebite oferind terapiei peniciline și cefalosporine de semisinteză active pe cale orală 6.XIb—e; 6.XIIa—d; 6.XVIIa,b; 6.XXXa—d; 6.XXXIIa—f; 6.XXXIII, 6.XXXIV și 6.LXIII (tab. 11).

### 6.2.2. EFECTELE PRIMULUI PASAJ

Substanțele medicamentoase pe parcursul efectuat înainte de pătrunderea în circulația generală pot fi bioinactivate de bacteriile și enzimele din tractul intestinal și, mai ales, de enzimele din mucoasa intestinală și ficat (cap. 3:1.4.)

Sînt metabolizate cu ușurință substanțele medicamentoase care conțin în molecula lor entități vulnerabile ca: ester, amidă substituită, glicozidă, grup azo, resturi alchil oxidabile, hidroxi-alchil și altele. În cazul în care entitățile vulnerabile sînt importante pentru transportul substanței și/sau pentru efectul biologic, atacul acestora va conduce în mod sigur la scăderea biodisponibilității și a efectului biologic. Uneori, efectele primului pasaj pot anula acțiunea medicamentului.

Detectarea efectului primului pasaj asupra biodisponibilității substanțelor medicamentoase este o probă preliminară obligatorie pentru prospectarea noilor structuri optimizate. Ea se efectuează prin determinarea variației concentrației substanței medicamentoase prezentă în sângele mezenteric recoltat prin canulă de la animale.

Reducerea efectului primului pasaj s-a realizat cu succes prin sinteza analogilor și *prodrug*-urilor. Prospectarea analogilor s-a bazat pe introducerea de entități stabilizatoare, eliminarea grupelor vulnerabile și înlocuirea lor cu alte grupări mai stabile dar bioechivalente.

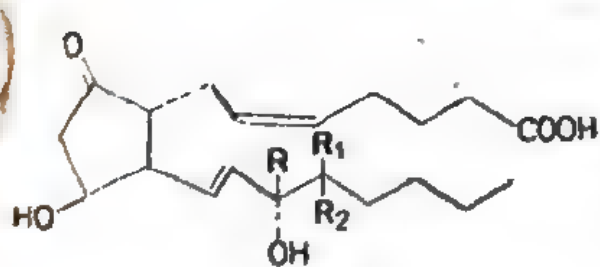
*Prodrug*-urile s-au sintetizat prin introducerea de proentități protectoare, temporare, cu condiția ca, după depășirea barierei, să se scindeze rapid sau treptat. Stabilizarea față de efectele primului pasaj de multe ori poate influența în mod negativ scindarea.

În ambele cazuri de modulare moleculară este deosebit de importantă cunoașterea grupării vulnerabile din moleculă.

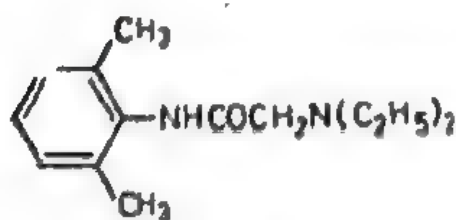
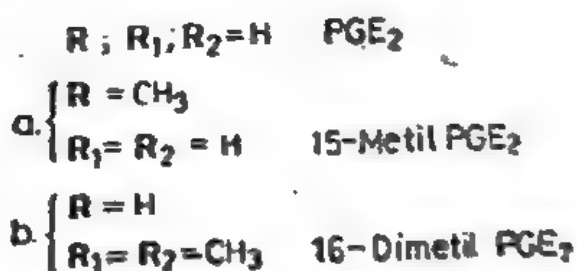
Depășirea barierei efectului primului pasaj prin abordarea analogilor este exemplificată de cercetările asupra prostaglandinei  $PGE_2$  (6.LXI) [94, 28]. Gruparea oxidril secundar de la  $C_{15}$ , ușor oxidabilă, s-a stabilizat, prin efecte sterice de împachetare introducându-se, în vecinătatea grupării oxidril, resturi metil. 15-Metil- $PGE_2$  (6.XLIa) [94] și 16-dimetil- $PGE_2$  (6.XLIb) [28] s-au dovedit analogi cu biodisponibilitate optimă.

Acest procedeu de împachetare este utilizat pentru protejarea, în general, a compușilor care conțin grupări vulnerabile oxidril, amino, ester (cap. 8.1.2.1.)

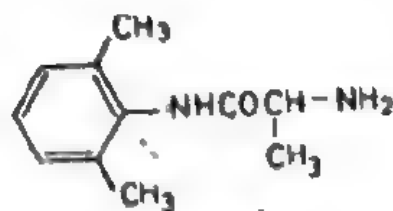
O altă cale de stabilizare a compușilor față de efectele primului pasaj constă în înlăturarea grupărilor vulnerabile. Lidocaina (6.LXII), intens metabolizată la administrare orală, datorită grupării vulnerabile N-dietil, care suferă cu ușurință N-dealchilare, poate fi stabilizată prin înlăturarea grupării N-dietil și înlocuirea sa cu o grupare aminică primară. Asocierea ambelor procedee de înlăturare a grupării N-dietil și de protejare a grupării aminice libere prin împachetare a condus la obținerea analogului tocainida (6.LXIII), cu biodisponibilitate superioară lidocainei [69].



6.LXI

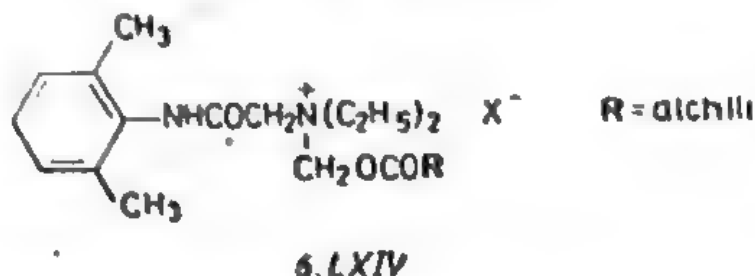


6.LXII



6.LXIII

BODOR [15], recent, a propus o altă rezolvare pentru optimizarea lidocainei prin transformarea sa într-un *prodrug* de tip sare cuaternară labilă (6.LXIV) care, după absorbție, se scindează punând în libertate lidocaina.

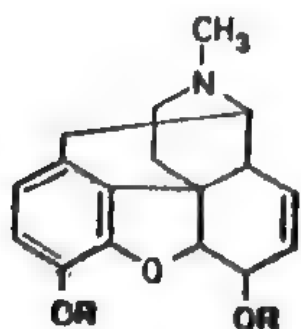


Stabilizarea funcțiilor oxidril și amino față de efectele primului pasaj se realizează de obicei prin acilare sub forma de *prodrug*-uri de tip ester, respectiv amidă.

O substanță cu grupări vulnerabile oxidril intens metabolizată în cadrul primului pasaj este morfina (6.LXVa), motiv pentru care ea se administrează de preferință parenteral. Morfina suferă în cadrul primului pasaj procese de glucuronoconjugare la nivelul grupărilor oxidril, iar metaboliții deși activi sînt însă greu absorbabili. Blocarea funcțiilor oxidril prin acilare a condus la un analgezic superior, heroina (6.LXVb), un *prodrug* de tip ester. Acesta pe cale orală este stabil față de efectele primului pasaj, se absoarbe cu ușurință, traversează bariera hematoencefalică și se scindează în creier la morfină.

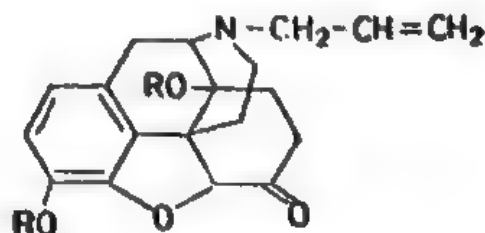
LINDER și FISHMAN [73], avînd în vedere inactivitatea naloxonei (antagonist al morfinei) (6.LXVIa), administrată pe cale orală, abordează sinteza derivaților acetilați ai naloxonei în pozițiile 3 și/sau 14 (6.LXVIb).

Toți derivații acetilați au prezentat o activitate antimorfinică pe cale orală. La administrare intravenoasă s-a stabilit că, derivații monoacetilați sînt mai activi decît naloxona iar



6.LXV

- a R = H  
b R = COCH<sub>3</sub>



6.LXVI



cei diacetilați mai puțin activi. Acești derivați traversează cu mai multă ușurință bariera hematoencefalică decât naloxona. După traversare se scindează punând în libertate naloxona. Scindarea diacetilderivatului decurge mai greu. Deosebirile în efectul antimorfinic constă în biodisponibilitatea diferită la nivelul sistemului nervos. Pentru prelungirea activității naloxonei s-au abordat, de asemenea, sărurile greu solubile (cap. 8.3).

Biodisponibilitatea *prodrug*-urilor prospectate pentru reducerea efectului primului pasaj este o condiție deosebit de importantă dar foarte greu de realizat la parametri optimi. Creșterea stabilității față de efectele primului pasaj conduce de cele mai multe ori la reducerea bioreversibilității, a eliberării compusului părinte, iar o bioreversibilitate bună poate coincide cu o metabolizare intensă înainte de a ajunge în circulația generală.

Un exemplu de anulare a bioreversibilității prin creșterea prea mare a stabilității față de efectele primului pasaj este oferit de cercetările efectuate de SIUDA și colab. [102] asupra biodisponibilității mafenidului (6.LXVIIa), sulfamidă deosebit de activă dar intens metabolizată care nu poate fi administrată oral.

Derivatizarea grupării aminice vulnerabile prin sinteza  $N_4$ -acil și  $N_4$ -aciloxicarbonil derivaților (6.LXVIIb) a condus la rezolvarea stabilității față de efectele primului pasaj și la optimizarea absorbției. Totuși acești derivați n-au putut fi administrați oral întrucât după absorbție reversibilitatea lor la compusul părinte activ (mafenid) s-a dovedit slabă și neadecvată pentru tratament, concentrația mafenidului în sânge fiind sub concentrația minimă inhibitorie (CMI) necesară efectului antibacterian.

Reducerea efectelor primului pasaj se poate realiza și pe alte căi: prin deplasarea absorbției de pe calea normală venoasă pe calea limfatică sau prin administrarea de doze mari, dacă aceasta este posibil.

Deplasarea absorbției se obține prin creșterea puternică a lipofilicității. O lipofilicitate corespunzătoare prezintă, de exemplu, 17-beta-undecanoatul de testosteronă (cap. 8.2.1).

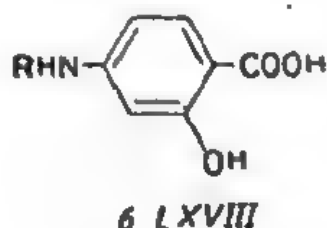
Depășirea efectului primului pasaj prin administrare de doze mari se bazează pe fenomenul de saturație al enzimelor.



6, LXVII

a)  $R = \text{H}$ b)  $R = \text{acil, aciloxicarbonil}$

Acest procedeu s-a aplicat în cazul PAS-ului (6.LXVIIIa), prin administrarea de 12–16 g o dată, pe cale orală. Optimizarea stabilității PAS-ului față de metabolismul intens al primului pasaj s-a rezolvat prin cercetările de acilare a funcției aminice care au fost efectuate de fapt pentru optimizarea gustului amar [cit. 103]. Dintre compușii acilați, N-benzoil-PAS-ul (6.LXVIIIb) s-a dovedit superior. Oral, administrat ca atare sau sub formă de sare de calciu, în doze mult mai mici, prezintă un efect prelungit.



a)  $R = H$

b)  $R = COC_6H_5$

În general, prin rezolvarea stabilității substanțelor față de efectele primului pasaj se obține totodată optimizarea absorbției și a distribuției. În cazul *produg*-urilor, stabilitatea față de efectele primului pasaj poate conduce la retardarea bioreversibilității, la o activitate prelungită, dar și la eliminarea *prodrug*-ului inactiv. Relațiile de intercondiționare a proceselor de biotransformare cu cele de transport, uneori complică rezolvarea problemelor propuse. Rezultate optime se pot obține numai printr-un studiu detaliat, pe etape, susținut de un control riguros farmacocinetic.

## B I B L I O G R A F I E

1. ABRAHAM, E.P. și NEWTON, G. G. F.: *The structure of cephalosporin C*, Biochem. J., 79 (1961) 377–393.
2. AGUIAR, A. I., KRC, Jr. J., KINKEL, A. W. și SAMYN, J. C.: *Effect of polymorphism on the absorption of chloramphenicol from chloramphenicol palmitate*, J. Pharm. Sci., 56 (1967) 847–853.
3. AGUIAR, A. I. și ZEMLER, J. E.: *Dissolution behavior of polymorphs of chloramphenicol palmitate and mesenamic acid*, J. Pharm. Sci., 57 (1968) 983–987.
4. ALMIRANTE, L., DE CARNERI, I. și COPPI, G.: *Relation between therapeutic activity and crystalline or amorphous state of chloramphenicol stearate*, Pharm. Ed. Pr., 15 (1960) 471–482.
5. ANDERSSGAARD, H., FINHOLT, P., GYERMUNDSEN, R. și HOYLAND, T.: *Rate studies on dissolution and enzymatic hydrolysis of chloramphenicol palmitate*, Acta Pharm. Suec., 11 (1974) 239–248.



6. ARIËNS, E. J.: *Modulation of pharmacokinetics by modification of the various factors involved*, *Pharm. Ed. Sci.*, 24 (1969) 3-102.
7. ATKINSON, R. M., BEDFORD, C., CHILD, K. J. și TOMICH E. G.: *Effect of particle size on blood griseofulvin -- levels in man*, *Nature*, 193 (1962) 588-589.
8. BECKETT, A. H., GRECH, O. și MIHAILOVA, D.: *The influence of nitrogen, chain and ring substitution on some physico-organic properties and on buccal absorption of amphetamines*, *J. Pharm. Pharmacol.*, 27 (1975) 67P.
9. BECKETT, A. H., TAYLOR, D. C. și GORROD, I. W.: *Trialkylsilyl moieties as potential pharmacokinetic modifying groups for aminoalcohols*, *J. Pharm. Pharmacol.*, 27 (1975) 588-593.
10. BINDERUP, E., DAHNE, W., HANSEN, K., LUND, P. și GODT-FREDSEN, W. O.: *Application of the pro-drug approach  $\beta$ -lactam antibiotics*, *Acta Pharm. Suec.*, Suppl. 13 (1976) 9.
11. BIRD, A. E. și NAYLER, J. H. C.: *Design of penicillins*, in *Drug Design* (Ed., E. J. Ariens), vol. II, Academic Press, New-York, London, (1971) 277-318.
12. BLOEDOW, D. C. și HAYTON, W. L.: *Saturable first pass metabolism of sulfisoxazole- $N_1$ -acetyl in rats*, *J. Pharm. Sci.*, 65 (1976) 334-338.
13. BODIN, N. O., EKSTROM, B., FORSGREN, U., JALAR, L. P., MAGNI, L., RAMSAY, C. H., și SJOBERG, B.: *Bacampicillin: A new orally well-absorbed derivative of ampicillin*, *Antimicrob. Ag. and Chemotherap.*, 8 (1975) 518-525.
14. BODOR, N.: *Labile quaternary ammonium salts as transient derivatives*, U.S. Patent 3.998.815, 21 XII (1976).
15. BODOR, N.: *Novel approaches for the design of membrane transport properties of drugs*, in *Design of biopharmaceutical properties through prodrugs and analogs* (Ed., B. Roche), A. Ph. A., Washington (1977) 98-135.
16. BODOR, N.: *Designing safer drugs based on the soft drug approach*, *Trends in Pharmacol. Sciences*, 2 (1982), 53-56.
17. BOYD, B.D. și LUNN, W. H. W.: *Electronic structures of cephalosporins and penicillins. 9. Departure of a leaving group in cephalosporines*, *J. Med. Chem.*, 22 (1979) 778-784.
18. BRAECKMAN, P., SEVEREN, R., DONY, J. și ROECK, A. de.: *Preparation, hydrolysis and resorption of chloramphenicol palmitate suspensions*, *Pharmazie*, 21 (1966) 757-760.
19. BROGDEN, R. N., SPEIGHT, T. M. și AVERY, G. S.: *Amoxycillin: A review of its antibacterial and pharmacokinetic properties and therapeutic use*, *Drugs* 9 (1975) 88-104.
20. BUNDGAARD, H., BAGGER-HANSEN, A. și LARSEN, C.: *Pro-drugs as drug delivery systems. I. Esters of malonic acids as novel pro drug candidates of barbituric acids*, *Arch. Pharm. Chem. Sci. Ed.*, 6 (1978) 231-240.
21. BUNDGAARD, H., BAGGER-HANSEN, A. și LARSEN, C.: *Pro-drugs as drug delivery systems III. Esters of malonic acids as novel pro-drugs types for barbituric acids*, *International J. of Pharmaceutics*, 3 (1979) 341-353.
22. BUNDGAARD, H. și JOHANSEN, M.: *Pro-drugs as drug delivery systems IV. N-Mannich bases as potential novel pro-drugs for amides, ureides, imides and other NH-acidic compounds*, *J. Pharm. Sci.*, 69 (1980) 44-46.
23. BUNGAARD, H. și JOHANSEN, M.: *Pro-drugs as drug delivery systems. N-Mannich bases as novel pro-drug candidates for amides, imides, ureoderivatives imides and other NH-acidic compounds. Kinetics and mechanisms of decomposition and structure reactivity-relationships*, *Arch. Pharm. Chem. Sci. Edn.*, 8 (1980) 29-52.



24. BUNDGAARD, H. și JOHANSEN, M.: *Pro-drugs as drug delivery systems XIV. Bioreversible derivatization of phenylbutazone by C<sub>4</sub>-aminomethylation to effect enhanced solubility and dissolution rate*, Arch. Pharm. Chem. Sci. Edn., 8 (1980) 207–214.
25. BUNDGAARD, H. și JOHANSEN, M.: *Pro-drugs as drug delivery systems XV. Bioreversible derivatization of phenylion, acetazolamide, chlorzoxazone and various other NH-acidic compounds by N-aminomethylation to effect enhanced dissolution rates*, International J. of Pharmaceutics, 7 (1980) 129–136.
26. BUNDGAARD, H. și LARSEN, C.: *Pro-drugs as drug delivery systems. II. Open-ring ester as novel pro-drug candidates for trimethadione*, Arch. Pharm. Chem. Sci. Edn., 7 (1979) 41–50.
27. BUNDGAARD, H. și LARSEN, C.: *Pro-drugs as drug delivery systems XVII. Esters of 4-hydroxybutyric acids as potential pro-drug types for  $\gamma$  lactones*, International J. of Pharmaceutics, 7 (1980) 169–176.
28. BUNDY, G. L., YANKEE, E. W., WEEKS, J. R. și MILLER, W.L.: *The synthesis and biological activity of a series of 15-methyl-prostaglandins*, Adv. Biosci., 9 (1973) 125–133.
29. O'CALLAGHAN, C. H.: *Description and classification of the newer cephalosporins and their relationships with the established compounds*, J. Antimicrob. Chemother., 5 (1979) 635–671.
30. CHAUVETTE, R.R. și FLYNN, E. H.: *Chemistry of cephalosporin antibiotics. V. Amides and esters of cephalotin*, J. Med. Chem., 9 (1966) 741–745.
31. CIONGA, E., AVRAM, L.: *Medicamente chimioterapice*, Ed. Dacia, Cluj-Napoca (1978) 319–354.
32. CLAYTON, J. P., COLE, M., ELSON, S. W. și FERRES, H.: *BRL 8988 (Talampicillin) a well absorbed oral form of ampicillin*, Antimicrob. Ag. and Chemotherap., 5 (1974) 670–671.
33. CLAYTON, J. P., COLE, M., ELSON, S. W., FERRES, H., HARDY, K.D., MIZEN, L. W. și SUTHERLAND, R.: *The development of penicillin esters as pro-drug*, Acta Pharm., Suec., Suppl., 13 (1976) 10–11.
34. CLAYTON, J. P., COLE, M., ELSON, S. W., HARDY, K. D., MIZEN, L. W. și SUTHERLAND, R.: *Preparation, hydrolysis and oral absorption of alfa-carboxy esters of carbenicillin*, J. Med. Chem., 18, (1975) 172–177.
35. CREVOISIER, C. și BURI, P.: *Facteurs physico-chimiques susceptible d'influencer l'absorption gastro-intestinale après dissolution des principes actifs*, Pharm. Acta Helv., 51 (1976) 193–202.
36. CRUCEANU, I.: *Considerații biofarmaceutice privind resorbția gastro-intestinală*, Practica farmaceutică, vol. I (1972) 43–51.
37. CRUCEANU, I., MOLDOVAN, A. și BARON, O.: *Contribuții la studiul activității „in vitro” a palmitatului de cloramfenicol*, Farmacia, 18 (1970) 321–330.
38. DAHNE, W. V., FREDERIKSEN, E., GUNDERSEN, E., LUND, F., MORCH, P., PETERSEN, J. H., ROHOLT, K., TYBRING, L. și GODTPERSEN, W.O.: *Acylloxymethyl esters of ampicillin*, J. Med. Chem., 13 (1970) 607–612.
39. DAHNE, W., GODTFREDSEN, W. O., ROHOLT, K. și TYBRING, L.: *Pivampicillin a new orally active ampicillin ester*, Antimicrob. Ag. Chemotherap., (1970) 431–437.
40. DANCIU, P.: *Derivați  $\alpha$ -alchilfenilacetol cu eventuală acțiune hipocolesterolemiantă*, Teză de doctorat, IMP București (1969).
41. DEHAAN, R. M., METZLER, C. M., SCHELLENBERG, D., VANDEN BOSCH, W. D. și MASSON, L. R.: *Pharmacokinetic studies of clinda-*

- mycin hydrochloride in humans, *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, **6** (1972) 105–119.
42. DOYLE, F.P., NALYER, J. H.C., SMITH, H. și STOVR, R.R.: *Some novel acid stable penicillins*, *Nature*, **191** (1961) 1091–1092.
  43. EHRNEBO, M., NILSSON, S. O. și BORJUS, I. O.: *Pharmacokinetics of ampicillin and its prodrugs bacampicillin and pivampicillin in man*, *J. Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, **7** (1979) 429–451.
  44. EKSTRÖM, B. și SYÖBERG, B.: *Carbonate esters as pro-drugs of aminopenicillins*, *Acta Pharm. Suec., Suppl.*, **13** (1976) 12.
  45. FELL, J. T., CALVERT, R. T. și RILEY-BENTHAM, P.: *Bioavailability of griseofulvins*, *J. Pharm. Pharmacol.*, **30** (1978) 479–482.
  46. FISCHER, L. J. și RIEGELMAN, S.: *Absorption and activity of some derivatives of griseofulvin*, *J. Pharm. Sci.*, **56** (1967) 469–476.
  47. FLETCHER, H. P., MURRAY, H. M. și WEDDON, T. E.: *Absorption of lincomycin and lincomycin esters from rat jejunum*, *J. Pharm. Sci.*, **59** (1968) 2101–2105.
  48. FOURTILLAN, J. B. și LEFÈVRE, M. A.: *Corrélation structure-activité dans la famille des tétracyclines*, *La nouvelle presse médicale*, **9** (1980) 64–70.
  49. FUJITA, T., IWASA, J. și HANSCH, C.: *A new substituent constant,  $\pi$ , derived from partition coefficients*, *J. Am. Chem. Soc.*, **86** (1964) 5175–5183.
  50. GRECU, I. și MONCIU, D.: *Polimorfismul și activitatea medicamentelor*, Ed. medicală, București (1975).
  51. HAMLIN, W. E.: *Reactivity of the hydroxyl groups in selected derivatives of lincomycin*, *J. Pharm. Sci.*, **58** (1969) 1291–1294.
  52. HANSCH, C. și DUNN, W. J.: *Linear relationships between lipophilic character and biological activity of drugs*, *J. Pharm. Sci.*, **61** (1972) 1–19.
  53. HANSCH, C., LEO, A. și NIKAITANI, D.: *On the additive constitutive character of partition coefficients*, *J. Org. Chem.*, **37** (1972) 3090–3092.
  54. HANSCH, C., QUINLAN, J. E. și LAWRENCE, G. L.: *The linear free-energy relationship between partition coefficients and the aqueous solubility of organic liquids*, *J. Org. Chem.*, **33** (1968) 347–350.
  55. HARRIS, S. și ROETNS, R.K.: *Ribavirin: Structure and antiviral activity relationships*, in *Ribavirin a broad spectrum antiviral agent* (Ed., R.A. Smith), Academic Press, New York, London, Toronto, Sydney, San Francisco (1980) 1–23.
  56. HILL, S. A., JONES, K. H., SEAGER, H. și TSKIS, C. B.: *Dissolution and bioavailability of the anhydrate and trihydrate forms of ampicillin*, *J. Pharm. Pharmacol.*, **27** (1975) 594–598.
  57. HIROSE, N., KURIYAMA, S., KATO, Y. și TOYOSHIMA, S.: *Anti-inflammatory activity of some 2,3-dihydrobenzofuran-5-acetic acids*, *J. Med. Chem.*, **19** (1976) 303–308.
  58. HO, N. F. H., PARK, J. Y., MOROZOWICH, W. și HIGUCHI, W. I.: *Physical model approach to the design of drugs with improved intestinal absorption in Design of biopharmaceutical properties through prodrugs and analogs* (Ed., E. B. Roche), APhA Washington, (1977) 136–228.
  59. HOLYSZ, R.P. și STAVELY, H. R.: *Carboxy derivatives of benzylpenicillin*, *J. Am. Chem. Soc.*, **72** (1950) 4760–4763.
  60. HUSSAIN, A. și RYTTING, J. H.: *Pro-drug approach to enhancement of rate of dissolution of allopurinol*, *J. Pharm. Sci.*, **63** (1974) 798–799.
  61. JANSEN, A. B.A. și RUSSELL, T. J.: *Some novel penicillin derivatives*, *J. Chem. Soc.*, (1967) 2127.
  62. JOHANSEN, M. și BUNDGAARD, H.: *Pro-drugs as drug delivery systems. XIII. Kinetics of decomposition of N-Mannich bases of salicylamide*



- and assessment of their suitability as possible pro-drugs for amines, *International J. Pharmaceutics*, 7 (1980) 119–127.
63. JOHANSEN, M. și BUNDGAARD, H.: *Pro-drugs as drug delivery systems. XII. Solubility, dissolution and partitioning behaviour of N-Mannich bases and N-hydroxymethyl derivatives*, *Arch. Pharm. Chem. Sci. Bdn.*, 8 (1980) 141–151.
  64. JOHNSON, D.A.: *Carboxy derivatives of benzylpenicillin*, *J. Am. Chem. Soc.*, 75 (1953) 3636–3637.
  65. JOLLOW, D. G. și BRODIE, B. B.: *Mechanism of drug absorption and of drug solution*, *Pharmacology*, 8 (1972) 21–32.
  66. JONES, P. H., PERUN, T. J., ROWLEY, E. K. și BAKER, B. J.: *Chemical modification of erythromycin antibiotics. 3. Synthesis of 4', 2' and 11 esters of erythromycin A and B*, *J. Med. Chem.*, 15 (1972) 631–634.
  67. KONECNY, J., FELBERO, E. și GRUNER, J.: *Kinetics of the hydrolysis of cephalosporin*, *J. of Antibiotics*, 26 (1973) 135–141.
  68. KUPCHAU, S. M., CASY, A. F. și SWINTOSKY, J. V.: *Drug Latentiation. Synthesis and preliminary evaluation of testosterone derivatives*, *J. Pharm. Sci.*, 54 (1965) 514–524.
  69. LAKLA, D., MEYER, M. B., DUCE, B. R. și ELVIN, A. T.: *Kinetics of the oral antiarrhythmic lidocaine congener, tocainide*, *Clin. Pharmacol. Therap.*, 19 (1976) 757–766.
  70. LEO, A., HANSCH, C. și ELKINS, D.: *Partition coefficients and their uses*, *Chem. Rev.*, 71 (1971) 525–616.
  71. LEUCUȚA, S.: *Introduce în biofarmacie*, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, (1975) cap. 7.
  72. LEVINE, R. R., WEINSTOCK, J., ZIRKLE, C. S. și McCLEAN, R.: *The intestinal absorption of some w-haloalkylamines and their quaternary analogs*, *J. Pharmacol. Exptl. Ther.*, 131 (1961) 334–340.
  73. LINDER, C. și FISHMAN, J.: *Narcotic antagonists. 1. Isomeric sulfate and acetate esters of naloxone (N-Allylnorxymorphone)*, *J. Med. Chem.*, 16 (1973) 553–556.
  74. LODE, H., STAHLMANN, R., DZWILLO, G. și KOEPPE, P.: *Vergleichende Pharmakokinetik oraler Cephalosporine: Cephalexin, Cefaclor und Cefadroxil*, *Arzneim.-Forsch.*, 30 (1980) 505–509.
  75. LOO, J. C. K., FOLTZ, E. L., WALLICK, H. și KWAN, K. C.: *Pharmacokinetics of pivampicillin and ampicillin in man*, *Clin. Pharmacol. Therap.*, 16 (1974) 35–43.
  76. MACK, F. și BÖNISCH, H.: *Dissociation constants and lipophilicity of catecholamines and related compounds*, *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of pharmacology*, 310 (1979) 1–9.
  77. MÄNTYLÄ, R., AILIO, A., ALLONEN, H. și KANTO, J.: *Bioavailability and effect of food on the gastrointestinal absorption of two erythromycin derivatives*, *Annals of clinical research*, 10 (1978) 258–262.
  78. MARTIN, Y. C., JONES, P. H., PERUN, T. J., GRUNDY, W. E., BELL, S., BOWER, R. R., și SHIPKOWITZ, N. L.: *Chemical modification of erythromycin antibiotics. 4. Structure-activity relationships of erythromycin esters*, *J. Med. Chem.*, 15 (1972) 635–638.
  79. McGEHEE, R. P., SMITH, C. B., WILCOX, C. și FINLAND, M.: *Comparative studies of antibacterial activity in vitro and absorption and excretion of lincomycin and clindamycin*, *Amer. J. Med. Sci.*, 256 (1968) 279–292.
  80. MOROZOWICH, W., CHO, M. J. și KEZDY, F. J.: *Application of physical organic principles to prodrug design*, in *Design of biopharmaceutical properties through prodrugs and analogs* (Ed., B. B. Roche), A Ph A Washington (1977) 344–392.



81. MOROZOWICH, W., SINKULA, A. A., MACKILLAR, P. A. și LEWIS, C.: *Synthesis and bioactivity of lincomycin 2 monooxides*, J. Pharm. Sci., 62: (1973) 1102-1105.
82. MOTOC, I.: *Structura moleculelor și activitatea biologică*, Ed. Pacla, Timisoara (1980).
83. MURAKAMI, MASUO; TAKAMASHI, KOZO; KASHIWAGI, TERUYA; OZASA, TIERUAKI; MURAKAMI, YUKIYASU și NADAKI, HIROKAZU (Yamanouchi Pharmaceutical Co. Ltd.): 7-Acetylmideoxycetoxyccephalosporin esters, Ger. Offen, 2,223,588 (aug. 09, 1973), Chem. Abstr. 79 (1973) 105262w.
84. NAVIER, J. H. C.: *Structure-activity relationships in semisynthetic penicillins*, Proc. R. Soc. Lond., 179 (1971) 357-367.
85. NOTARI, R. R.: *Pharmacokinetics and molecular modification: Implications in drug design and evaluation*, J. Pharm. Sci., 62 (1973) 865-881.
86. NOTARI, R. R.: *Structural effects in pharmacokinetics and drug response*, Acta Pharm. Suec., 11 (1974) 633-635.
87. NOTARI, R. R.: *Alteration of pharmacokinetics through structural modification*, in *Design of biopharmaceutical properties through prodrugs and analogs* (Ed., E. A. Roche), APhA, Washington (1977) 68-98.
88. PANARIN, E. F., SOLOVSKY, M. V. și EKZIMPLYAROV, O. N.: *Izucenie kislotnoi inaktivatii fenilpenisillinov*, Antibiotiki, 12 (1967) 643-647.
89. PANARIN, E. F. și SOLOVSKY, M. V.: *O sootnoshenii meşdu strukturoi i kislotostoikosti v riadu fenoximetil penisillinov*, Antibiotiki, 15 (1970) 426-431.
90. Le PETITE, G.: *Die pH-abhängige „Lipidlöslichkeit“ von Arzneistoffen*, Die Pharmazie, 32 (1977) 289-295.
91. POENARU, D.: *Noi derivaşi ai ampicilinei folosiţi în terapeutică, ca rezultat al tendinţei de derivatizare a medicamentului*, Practica farmaceutică (1979) Nr. 3, 25-32.
92. REEVES, D. S. și BULLOCK, D. W.: *The Aminopenicillins: Development and comparative properties*, Infection, 7 (1979) Suppl. 5 425-433.
93. REEVES, D. S., WHITE, L. O., HOLT, H. A., BAHARI, D., BYATER, M. J. și BAX, R. P.: *Human metabolism of cefotaxime*, J. of Antimicrobial Chemotherapy, 6 (1980) 93-101.
94. ROBERT, A., MAGEE, W. E., MILLER, O. V. și NEZAMIS, J. E.: *Intestinal absorption of prostaglandin F<sub>2α</sub>, 15(S)-15-methylprostaglandin F<sub>2α</sub> and their methyl esters in the dog*, Biochem. Biophys. Acta, 348 (1974) 269-278; Chem. Abstr., 81 (1974) 72793f.
95. ROLINSON, G. N.: *6-APA and the development of the β-lactam antibiotics*, J. Antimicrob. Chemother., 5 (1979) 7-14.
96. ROZENCWEIG, M., STAQUET, M. și KLASTERSKY, J.: *Antibacterial activity and pharmacokinetics of bacampicillin and ampicillin*, Clin. Pharmacol. Therap., 16 (1976) 592-597.
97. SCHUMACHER, G. R. și LEE D.M.: *Kinetic and thermodynamic aspects of in vitro interphase transfer of tetracyclines I. Influence of hydroxyl group substitution*, J. Pharm. Sci., 67 (1978) 1715-1717.
98. SCHUMACHER, G. R. și LINN, R. R.: *Kinetic and thermodynamic aspects of in vitro interphase transfer of tetracyclines, II: Influence of divalent metal salts*, J. Pharm. Sci., 67 (1978) 1717-1720.
99. SINKULA, A. A.: *Application of pro-drug approach to antibiotics*, in *Pro-drugs as novel drug delivery systems* (Ed., T. Higuchi și V. Stella) p. I Symposium series, American Chemical Society, Washington D.C. (1975) 116-153.

100. SINKULA, A. A. și LEWIS, C.: *Chemical modification of lincomycin: Synthesis and bioactivity of selected 2,7-dialkylcarbonate esters*, J. Pharm. Sci., 62 (1973) 1757-1760.
101. SINKULA, A. A. și YALKOVSKY, S. H.: *Rationale for design of biologically reversible drug derivatives: Prodrugs*, J. Pharm. Sci., 64 (1975) 181-210.
102. SIUDA, J. F. și CIHONSKI, C. D.: *New compounds carbamate derivatives of mafenide (homosulfanilamide)*, J. Pharm. Sci., 61 (1972) 1865-1857; Chem. Abstr., 78 (1973) 15737e.
103. STELLA, V.: *Pro-drugs: An overview and definition*; in *Pro-drugs and drug novel delivery systems* (Ed. T. Higuchi și V. Stella) p. I, Symposium series, American chemical Society, Washington D. C. (1975) 1-116.
104. STEPHENS, C. R., MURAI, K., REENHARD, H., CONOVER, L. și BRUNINGS, K.: *Hydrogenolysis studies in the tetracycline series 6-deoxy-tetracyclines*, J. Am. Chem. Soc., 80 (1958) 5324-5325.
105. STEPHENS, C. R., BEEREBOOM, J., RENNARD, H., GORDON, P.N., MURAI, K. BLACKWOOD, R. și WITTENAU, Y. S.: *6-Deoxytetracyclines. IV. Preparation, C-6 stereochemistry and reaction*, J. Am. Chem. Soc., 85 (1963) 2643-2652.
106. STEPHENS, V.C. și CONINE J. W.: *Esters of eritromycin. III. Esters of low molecular weight aliphatic acids*, Antibiot. Ann., (1958-1959) 346-353.
107. STEHLE, R. G. și HIGUCHI, W. I.: *Diffusional model for transport rate studies across membranes*, J. Pharm. Sci., 56 (1967) 1367-1368.
108. SUTHERLAND, R., CROYDON, E. A. P. și ROLINSON, G. N.: *Amoxycillin: a new semisynthetic penicillin*, Br. Med. J., III (1972) 13-16.
109. THOMKE, E.: *Halbsynthetische Penicilline und Cephalosporine*, Pharm. Acta Helvetiae, 51 (1976) 273-283.
110. WAGNER, G. și KUHMSTEDT, H.: *Lehrbuch der pharmazeutischen Chemie*, Ed., II., Veb. Verlag Volk und Gesundheit, Berlin (1970) 588.
111. WECHTER, W. J., GISH, D. T., GREIG, M. E., GRAY, D. G., MOXLEY, T. E., KUENTZEL, S. L. GRAY, L., G., GIBBONS, A.J., GRIFFIN, R. L. și NEIL, G. L.: *Nucleic acids 16. Orally active derivatives of ara-cytidine*, J. Med. Chem., 19 (1976) 1013-1017.
112. YALKOWSKY, H. S., și MOROZOWICH, W.: *A physical chemical basis for the design of orally active prodrugs*, in *Drug Design*, vol. IX., Academic Press (1980) 122-185.
113. YALKOWSKY, S.H.: *Solubility and melting point considerations in drug design*, in *Design of biopharmaceutical properties through prodrugs and analogs* (Ed., E. B. Roche), APhA, Washington (1977) 392-409.
114. YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL Co. Ltd. Brevet belgian 781.659 (July 31, 1972).
115. ZAROWNY, D., OGILVIE, R., TAMBLYN, D. MacLEOD, C. și RENDY, J.: *Pharmacokinetics of amoxicillin*, Clin. Pharmacol. Therap., 16 (1974) 1045-1051.



## 7. OPTIMIZAREA SELECTIVITĂȚII FAȚĂ DE COMPARTIMENTUL ȚINTĂ

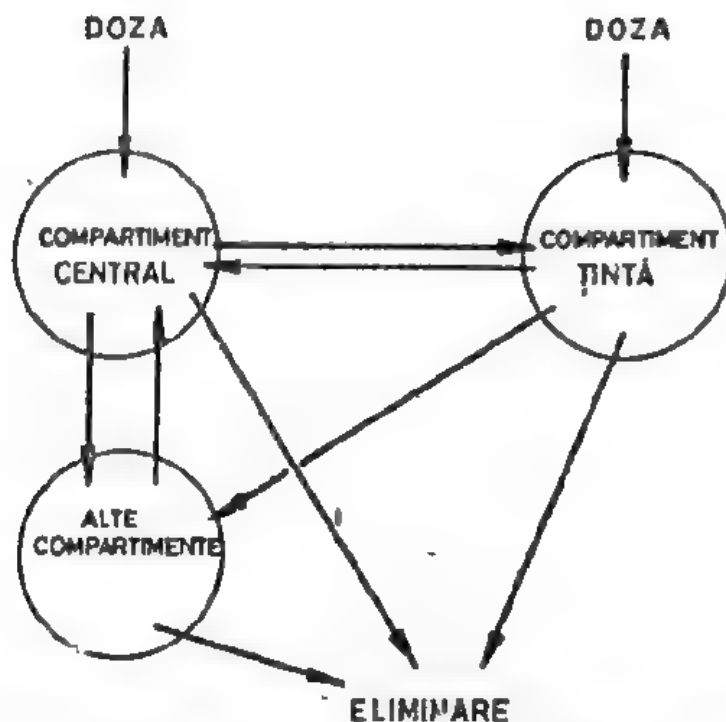
Una dintre problemele importante ale prospectării medicamentului este vehicularea selectivă a substanței medicamentoase spre compartimentul țintă și asigurarea unei distribuții minime în alte țesuturi.

Există un număr redus de substanțe medicamentoase cu o mare specificitate de acțiune, datorată interacțiunii cu receptori alcătuiți dintr-un singur tip de celule sau din foarte puține tipuri de celule, cum ar fi de exemplu hormonii hipofizari [16]. Majoritatea substanțelor interacționează însă cu macromolecule prezente într-o mare diversitate de tipuri de celule și, din acest motiv, efectul terapeutic datorat interacțiunii cu receptorul este însoțit de efecte secundare sau toxice, prin posibilitatea interacțiunii și cu alte tipuri de celule.

Teoretic, selectivitatea față de compartimentul țintă se poate realiza pe două căi [12]: a. prin creșterea afinității față de compartimentul țintă și b. prin optimizarea accesibilității spre receptor a concentrațiilor utile de substanță activă. În consecință, se vor promova fie compuși care se răspîndesc în întreg organismul, dar acționează numai la nivelul receptorului, fie compuși capabili să interacționeze cu un mare număr de sisteme ale organismului, dar care sînt vehiculați exclusiv spre receptor. Rezultate deosebite se pot obține prin modularea proprietăților fizico-chimice în așa fel încît substanțele medicamentoase înzestrate cu accesibilitate spre compartimentul țintă să fie dotate și cu o afinitate crescută față de acest nivel.

Conform schemei 7.1, optimizarea va urmări, în cazul substanțelor care necesită un proces absorbtiv, pe de o parte dirijarea acestora din compartimentul central cu predilecție spre compartimentul țintă și, pe de altă parte, minimalizarea atât a distribuției în alte compartimente, cît și a excreției rapide din compartimentul țintă și mai ales din compartimentul central. În cazul substanțelor destinate uzului local (aplicate direct în compartimentul țintă) se va urmări, în schimb, minimalizarea dis-





Schema 7.1: Repartiția substanțelor medicamentose în organism.

tribuției în compartimentul central sau alte compartimente și a eliminării.

Optimizarea selectivității, a disponibilității în biofază reprezintă o problemă deosebit de dificilă, care necesită adaptarea celor mai recente cuceriri din domeniul biologiei, biochimiei, farmacocineticii, chimiei organice teoretice în *design*-ul unor molecule bioactive.

Numeroasele referiri din literatura de specialitate indică următoarele trei tipuri de derivați care s-au impus pentru realizarea acestui imperativ: analogi, *prodrug*-uri și molecule de transport selectiv. Acestor compuși, rezultați prin modulări structurale adecvate aduse *compusului părinte*, li s-au conferit noi proprietăți fizico-chimice, datorită cărora unele procese, ce decurg în faza farmacocinetică, cum ar fi absorbția, distribuția și eliminarea, pot fi programate de așa manieră încât să asigure o selectivitate optimă.

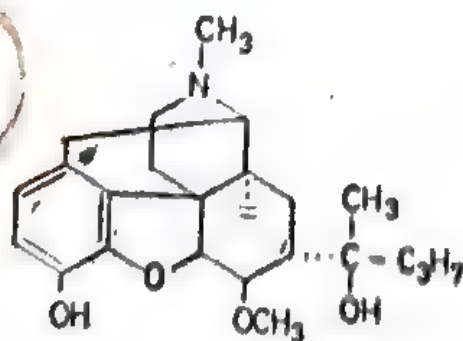
## 7.1. DIRIJAREA SPRE SISTEMUL NERVOS CENTRAL ȘI PERIFERIC

Bariera hematoencefalică, comparativ cu alte bariere dintre plasmă și diferite țesuturi, este mult mai impermeabilă față de o serie de compuși hidrosolubili sau insolubili în lipide, față de

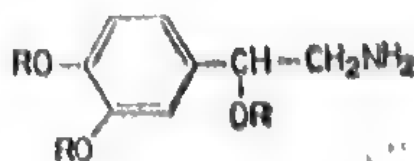
speciile polare, puternic ionizate. În scopul optimizării accesului spre sistemul nervos central a unor substanțe medicamentoase importante din clasele analgezicelor, adrenergicelor, blocaților adrenergici, anticolinergicilor, anesteziei locale, reactivatorilor de colinesterază etc. s-a abordat sinteza analogilor și, mai ales, a derivaților bioreversibili care, după traversarea barierei hematoencefalice, se transformă rapid în compusul părinte activ, prin scindare hidrolitică, oxidare, decarboxilare sau ciclizare.

Optimizarea efectelor analgezice ale morfinei (6.LXVa) s-a rezolvat fie prin obținerea esterilor bioreversibili, mai lipofili și totodată stabili față de efectele primului pasaj (cap. 6.2.2), dintre care s-a impus heroina (6.LXVb), dar și prin sinteza analogilor cu proprietăți optime de traversare a barierei hematoencefalice și de acumulare la nivelul SNC. Între acești compuși se înscrie etorfina (7.I), a cărei acțiune este mai puternică decât a morfinei, de 10 ori sau de 1000 de ori, dependent de metoda de evaluare. Cercetările lui KUTTER [18] atestă că activitatea superioară a etorfinei este datorată unei distribuții preferențiale, selective, la nivelul sistemului nervos central.

În domeniul catecolaminelor, adrenergice, puternic polare, metodele de optimizare s-au axat pe creșterea lipofilicității prin acilarea grupărilor polare sau pe introducerea în moleculă a unei grupări carboxil care să confere acesteia proprietățile unui aminoacid capabil de a traversa prin mecanismele de transport activ ale aminoacizilor. Acilarea grupărilor polare oxidril s-a dovedit favorabilă. CREVELING și colab.[cit.27] au arătat că triacetilnoradrenalina (7.IIb) și trimetilsililnoradrenalina (7.IIc) prezintă, după acumulare în sistemul nervos central, o eliberare treptată și prelungită a noradrenalinei (7.IIa) în creierul de șoarece. PINDER [21], bazat pe cercetările lui CREVELING, sintetizează 0,0-diacetildopamina (7.III) și 0,0-di-(trimetilsilil) dopamina (7.IV), capabile să traverseze bariera hematoencefalică.

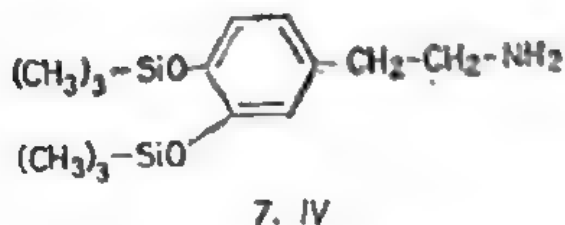
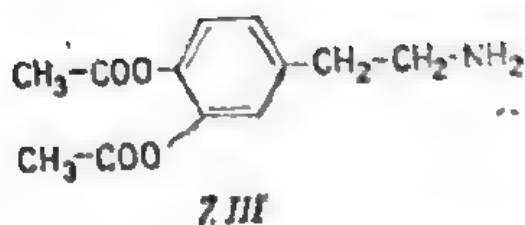


7.I



7.II

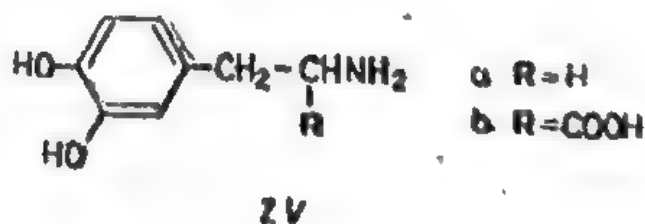
- a. R = H
- b. R = COCH<sub>3</sub>
- c. R = (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Si



Acilarea funcțiilor fenolice conduce nu numai la creșterea lipofilității, ci și a stabilității față de metabolizare. Contrar rezultatelor lui PINDER, BORGMAN și colab. [8] au susținut că derivații acetilați nu pătrund în creier. Ei au sintetizat o serie de 0,0-diacetilderivați ai unor catecolamine dopaminergice, inclusiv ai dopaminei, dovedind cele afirmate prin incapacitatea acestor derivați de a antagoniza tremorul indus de oxotremorină la șoarece și depresia produsă de rezerpină. Ei pot fi utilizați în tratamentul șocului în care sînt necesare concentrații periferice ridicate de catecolamine.

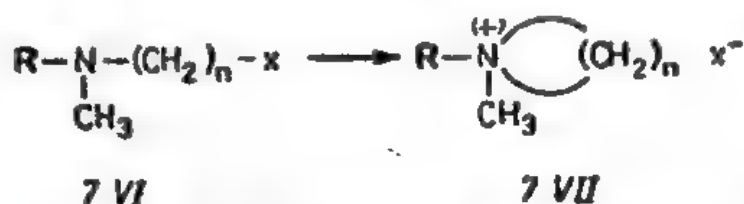
Încercările de a depăși aceste dificultăți, prin introducerea grupării carboxil în molecula dopaminei (7.Va), care să imprime moleculei capacitatea de traversare pe calea mecanismelor de transport activ, specifice aminoacizilor din seria L[cit. 26], au condus la obținerea *prodrug*-ului L-dopa (7.Vb), care, în țesutul cerebral, se decarboxilează la dopamină. Deși rezultatele sînt superioare derivaților acetilați, utilizarea *prodrug*-ului L-dopa ridică probleme, datorită faptului că decarboxilarea periferică poate duce la efecte secundare. Pentru optimizarea distribuției selective în țesutul cerebral s-a preconizat asocierea între L-dopa și inhibitori ai dopadecarboxilazei periferice.

Un alt grup important de substanțe medicamentoase puternic polare care nu pot pătrunde în concentrații necesare la nivelul țesutului cerebral este reprezentat de sărurile cuaternare de amoniu sau de baze heterociclice. Pentru soluționarea acestei





probleme s-au abordat *prodrug*-uri de tipul haloalchilaminelor (7.VI) care pot suferi o reacție de ciclizare spontană [cit. 15]. în condiții fiziologice transformându-se în derivați cuaternari ciclici (7.VII) (schema 7.2). Haloalchilaminele în forma bazică sînt capabile să traverseze membrana celulară, iar intracelular se ciclizează la derivatul cuaternar. Această ipoteză a fost studiată nu numai în cazul optimizării traversării barierei hemoencefalice ci și a accesibilității compușilor în unele structuri ale sistemului nervos periferic. Cercetările efectuate asupra haloalchilaminelor terțiare înrudite cu bretiliul [23], xylocolina [15], lidocaina [24] și troxoniul [17], au confirmat ipoteza dată.



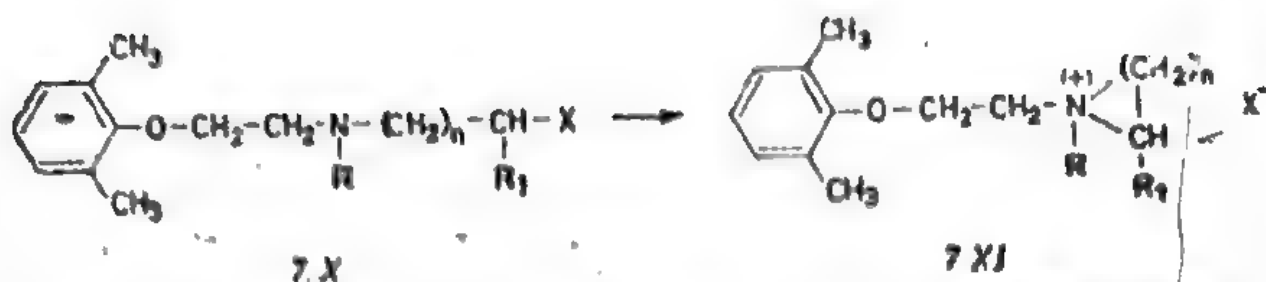
Schema 7.2: *Prodrug*-uri ale unor derivați cuaternari ciclici reprezentate prin haloalchilamine terțiare (după JOHANSSON și colab. [15]).

Dintre cele 18 haloalchilamine studiate (7.VIII), care se pot cicliza în compuși înrudiți cu bretiliul (7.IX), doar 4 au manifestat efecte blocante adrenergice, iar compusul cel mai activ al seriei (7.VIII;  $\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$ ;  $\text{R}_1 = \text{H}$ ;  $n = 2$ ) a prezentat numai 50% din activitatea bretiliului. Această constatare este în concordanță cu observațiile lui COPP [cit. 23] și poate fi atribuită faptului că, efectul biologic este restrîns la structura specifică a bretiliului (schema 7.3).

În cazul *prodrug*-urilor de xylocolină (7.X), preparate în scopul obținerii unor adrenolitice, s-a constatat că, dintre cei 9 compuși sintetizați, nici unul nu posedă activitate blocantă adrenergică, în schimb, s-a remarcat apariția unei interesante acțiuni anestezice locale de lungă durată. Efectul prelungit se datorează faptului că derivatul cuaternar format în nerv (7.XI), datorită structurii sale polare, nu poate difuza prin membrană



Schema 7.3: *Prodrug*-uri ale derivaților de bretiliu (după ROSS și colab. [23]).



Schema 7.4: Prodrug-uri ale derivaților de xilocolină (după JOHANSSON și colab. [15]).

în țesuturile învecinate, staționând astfel un timp îndelungat în țesutul nervos.

Încercările efectuate în cadrul studiilor întreprinse în seria lidocainei, de corelare a efectului anestezic local cu structura derivaților de lidocaină, au relevat importanța ratei de ciclizare a haloalchil aminelor terțiare corespunzătoare (7.XII) la derivatul cuaternar (7.XIII), responsabil de efectul anestezic (tabelul 7.1). Derivatul N-4-clorbutil, cu o rată de ciclizare 0,32, manifestă efectele anestezice locale cele mai intense și de mai lungă durată, fiind urmat de derivatul N-4-clorpentil, cu rata de ciclizare 50.

Pro-drug-uri de tipul haloalchilaminelor s-au abordat de asemenea pentru optimizarea distribuției în țesutul cerebral a

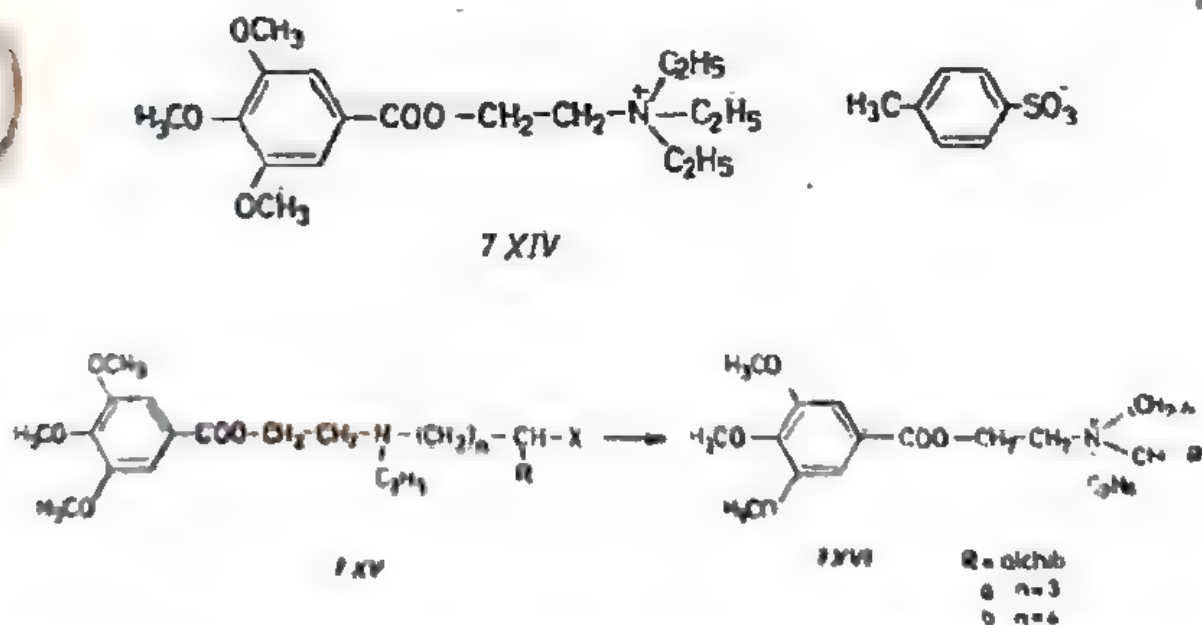
Tabelul 7.1

Rata ciclizării prodrug-urilor halo-alehilaminice la derivați cuaternari de lidocaină (după ROSS și colab. [24])

$  \begin{array}{ccc}  \text{CH}_3 & & \text{CH}_3 \\    & &   \\  \text{C}_6\text{H}_3 & \xrightarrow{\quad} & \text{C}_6\text{H}_3 \\    & &   \\  \text{CH}_3 & & \text{CH}_3 \\    & &   \\  \text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_n-\text{X} & \longrightarrow & \text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{CH}_3)[(\text{CH}_2)_n\text{X}] \\  \text{7.XII} & & \text{7.XIII}  \end{array}  $		
n	X	T/2 în minute
2	Cl	108
3	Cl	1320
4	Cl	0,32
5	Cl	50
5	Br	1
6	Cl	30000

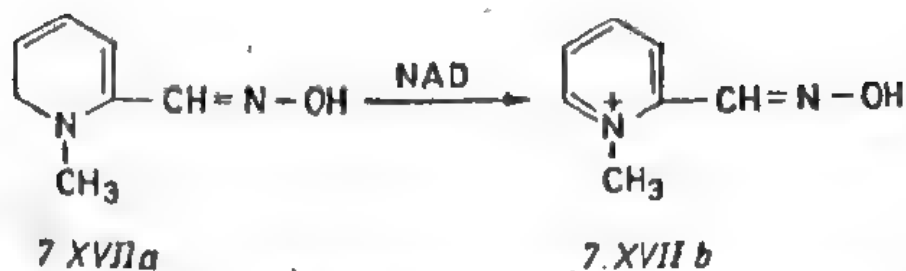
derivaților cuaternari, inhibitori colinergici din seria troxoniului (7.XIV): troxipirolidiniu și troxipiperidiniu. *Prodrug*-urile sintetizate [17] au dovedit o capacitate avansată de ciclizare (schema 7.5). Dintre haloalchilaminele studiate (7.XV), compusul (7.XV;  $X = Cl$ ;  $n = 3$ ) a prezentat o rată de ciclizare foarte rapidă, avînd *in vitro* o acțiune identică cu cea a compusului său de ciclizare iodura de troxipirolidiniu (7.XVIa). *In vivo*, însă, s-a dovedit mai puțin activ. Explicația constă în faptul că, datorită structurii sale de ester, compusul este labil față de acțiunea esterazelor din organism, ceea ce face ca în creier să ajungă concentrații mici. Acest dezavantaj este însă compensat de o toxicitate mai redusă a *prodrug*-ului, comparativ cu a compusului cuaternar ciclic, corespunzător, după administrare i.v.

Pe lângă această modalitate de optimizare a biodisponibilității derivaților cuaternari în sistemul nervos central, recent, BODOR și colab. [5] au abordat o nouă categorie de *prodrug*-uri pe baza sistemului bioreversibil: azot tetracoordinat  $\rightleftharpoons$  azot tricoordinat. Autorii, avînd în vedere faptul că unii derivați de dihidropiridină se oxidează cu ușurință la piridină, propun transformarea derivaților cuaternari bioactivi în aminele terțiare corespunzătoare care, sub acțiunea sistemelor redox din organism, de tip NAD-NADH sau altele, se oxidează la compusul cuaternar părinte. Lipofilitatea mărită a aminelor terțiare conferă acestora proprietatea de a traversa cu ușurință barierele gastrointestinală și hematoencefalică. Acest principiu s-a aplicat cu succes în cadrul compusului 2-PAM (7.XVIIb), puter-



Schema 7.5: *Prodrug*-uri ale compuşilor cuaternari de troxipirolidiniu și troxipiperidiniu (după LINDBORG și colab. [17]).





Schema 7.6: Bloconversia oxidativă a derivatului 1,6-dihidro-PAM la PAM (după BODOR [5]).

nic reactivator al acetilcolinesterazei *in vitro*, dar cu efecte mai scăzute de combatere a intoxicațiilor cu agenți anticolinesterezici, datorită capacității reduse de a traversa barierele menționate. Problema a dobândit o importanță deosebită, în special după extinderea utilizării agenților anticolinesterezici de tipul derivaților organofosforici ca antidăunători în agricultură. Cele mai bune rezultate s-au obținut cu 1,6-dihidro-PAM (7.XVIIa), un *prodrug* cu structură de amină terțiară, permeabil față de bariera hematoencefalica și care, în creier, se biooxidează la 2-PAM (schema 7.6) [5, 6, 7, 25].

## 7.2. DIRIJAREA SPRE ȚESUTUL TUMORAL

• În cadrul concepțiilor actuale privind chimioterapia anti-tumorală modernă se remarcă din ce în ce mai mult tendința obținerii unor compuși cu activitatea citotoxică selectivă față de celula canceroasă și care să prezinte efecte cât mai reduse sau chiar nule, față de alte celule sau țesuturi ale organismului [22].

În scopul optimizării selectivității acestor compuși s-au promovat două direcții de cercetare mai importante:

1. Valorificarea unor cunoștințe privitoare la particularitățile biochimice specifice țesutului tumoral;

2. Grefarea grupelor terapogene citotoxice pe anumite molecule de transport selectiv, capabile să vehiculeze substanța activă preferențial spre compartimentul țintă — în cazul de față țesutul canceros localizat în diferite organe sau țesuturi ale organismului.

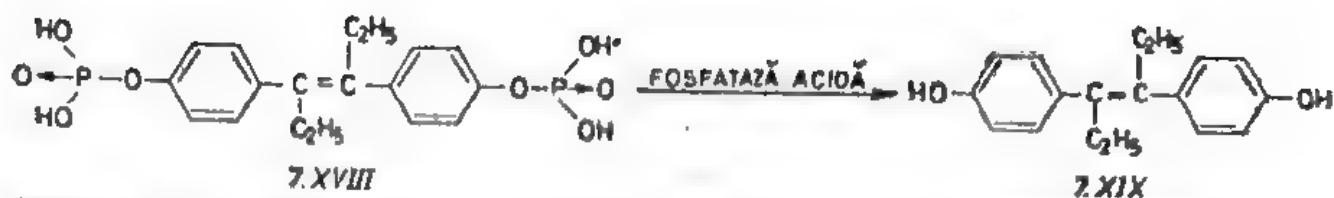
## 7.2.1. OPTIMIZAREA DISTRIBUȚIEI SELECTIVE PE BAZA PARTICULARITĂȚILOR BIOCHIMICE SPECIFICE ȚESUTULUI TUMORAL,

Particularitățile biochimice și metabolice ale celulei tumorale care au fost exploatate în vederea *design*-ului unor citostatice s-au bazat pe descoperirea unor diferențe față de celula normală, privind în special distribuția unor enzime și pH-ul celular. S-au luat în considerare următoarele enzime cu localizare preferențială în celula tumorală: fosfataza acidă, beta-glucuronidaza, tioglicozidaza, carbamidaza, peptidaza, azoreductaza, N-oxid-reductaza, care pot scinda esteri fosforici, glucuronide, tioglicozide, carbamide, peptide, azo- și N-oxid derivați. Distribuția enzimelor respective nu este însă exclusivă în țesutul tumoral, deosebirea constând în concentrația mai ridicată și/sau în capacitatea de clivare mai intensă, datorită pH-ului mai scăzut al celulei tumorale, de  $6,9 \pm 0,04$ . Acest pH mai scăzut este o consecință a glicolizei care, în celula tumorală, decurge cu o rată sporită. Rata sporită a glicolizei determină o acumulare de metaboliți acizi, în special de acid lactic, iar vascularizația restrinsă duce la o stare de hipoxie a țesutului tumoral care are drept consecință prezența unor concentrații scăzute de oxidaze și a unei concentrații mai ridicate a reductazelor.

Aceste diferențe între celula tumorală și celula normală au sugerat prospectarea unor *prodrug*-uri, prin grefarea farmacoforilor citotoxici pe molecule care posedă funcții susceptibile să sufere un atac enzimatic selectiv.

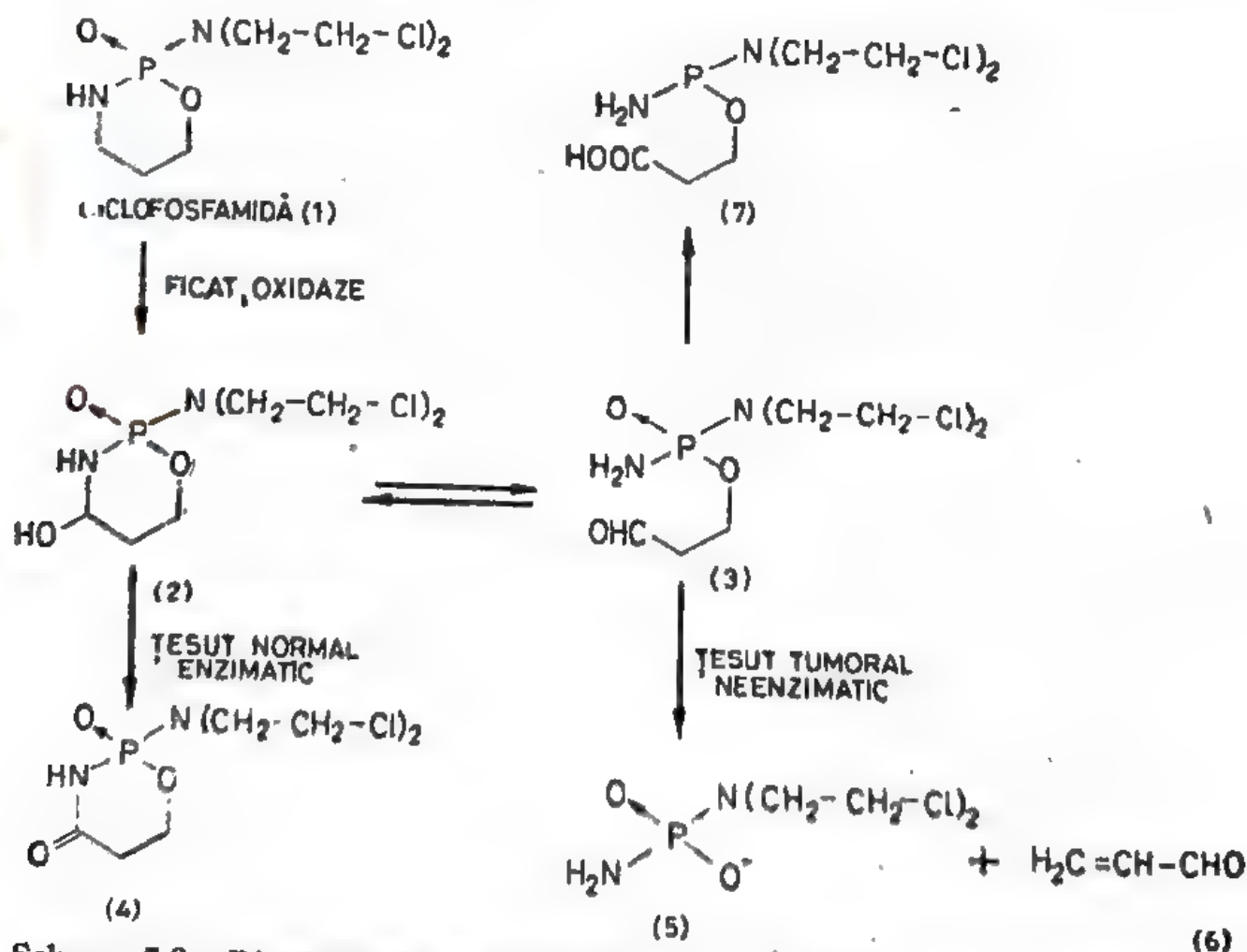
Pe baza constatării că, celulele canceroase conțin o cantitate mai ridicată de fosfatază acidă, DRUCKREY și RAABE [10] sintetizează unul dintre primele anticanceroase selective, un *prodrug*, fosfatul de dietilstilbestrol — honvanul (7.XVIII). Efectele sale favorabile în tratamentul carcinomului de prostată se datorează componentei estrogenice. Esterificarea funcțiilor fenolice cu acidul fosforic duce la un compus inactiv, care însă sub acțiunea fosfatazelor acide, prezente în concentrație crescută în țesutul tumoral, este scindat la compusul părinte, dietilstilbestrolul (7.XIX) și care, acumulându-se în celulele canceroase, își va exercita efectul în mod plinar. (schema 7.7).

Pornind de la același considerent că fosfatazele acide și fosfamidazele prezente în celula tumorală în concentrații mult mai mari decât în celulele normale sînt capabile să scindeze gruparea citotoxică bis-beta-cloretilaminică, grefată pe compuși puțin activi *in vitro*, ARNOLD și colab. [cit. 13] au sintetizat și testat diferiți N-fosforil derivați de azotiperită la care, conco-



Schema 7.7: Bioconversia enzimatică a bonvanului la dietilstilbestrol (după DRUCKREY și RAABE [10]).

mitent cu reducerea toxicității față de țesuturile necanceroase, s-a menținut activitatea antitumorală. Indicele terapeutic cel mai ridicat l-a prezentat ciclofosfamida, care, datorită vitezei extrem de reduse de hidroliză, este inactivă *in vitro*, dar, în schimb, manifestă, *in vivo* o considerabilă acțiune antineoplazică. Cercetările ulterioare, întreprinse de grupuri de cercetători independente din Germania, Anglia, Japonia, USA, au infirmat însă faptul că activarea ciclofosfamidei are loc la nivelul tumorii prin mecanismul menționat. S-a demonstrat că substanța este metabolizată cu precădere în ficat, sub acțiunea oxidazelor pluri-funcționale existente în reticulul endoplasmatic, cu ajutorul cărora s-a putut reproduce experimental procesul de activare și *in vitro*. CONNORS și colab. [9] propun următoarea schemă de bioactivare (schema 7.8).



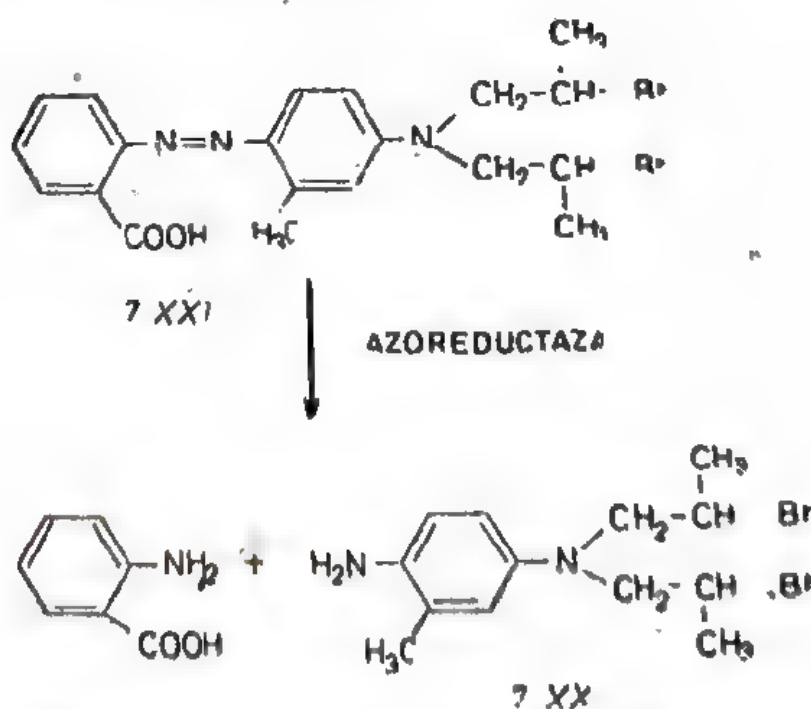
Schema 7.8: Bioactivarea ciclofosfamidei (după CONNORS și colab. [9]).



În prima etapă, are loc hidroxilarea ciclofosfamidei (1) în poziția 4 a nucleului heterociclic. Compusul rezultat (2) este în echilibru cu forma aldehydică deciclizată (3) și ambii se descompun în tumoară spontan la N,N-bis (2-cloretil)-diamida acidului fosforic (5) și acroleină (6), aceasta din urmă fiind considerată drept cel mai important agent alchilant. Metaboliții (4) și (7), proveniți pe cale enzimatică în afara tumorii, sînt inactivi. În consecință, activitatea selectivă a ciclofosfamidei se datorează capacității celulei normale de a transforma metaboliții (2) și (3) prezumptiv citotoxici în metaboliții necitotoxici (4) și (7).

Pă un principiu asemănător de activare la nivelul țesutului tumoral hepatic se bazează acțiunea selectivă a unui alchilant cu structură de azoderivat CB 10-252 (7.XXI). Compusul ca atare este puțin activ *in vitro*, avînd un T/2 de peste 6 ore. El reprezintă o formă latentă a compusului activ (7.XX) corespunzător, rezultat ca urmare a activității azoreductazelor prezente în concentrații crescute în hepatocitele tumorilor maligne și care acționează ca un alchilant puternic (schema 7.9). Datorită T/2 foarte scurt, de numai 41 de secunde, a acestui metabolit, acțiunea sa citotoxică se limitează cu prioritate asupra celulelor hepatice denaturate [28].

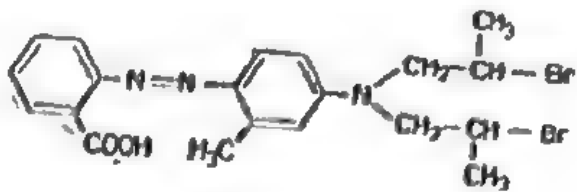
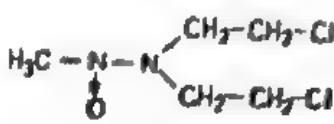
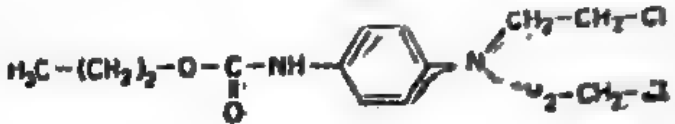
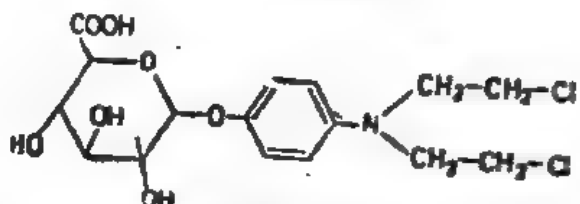
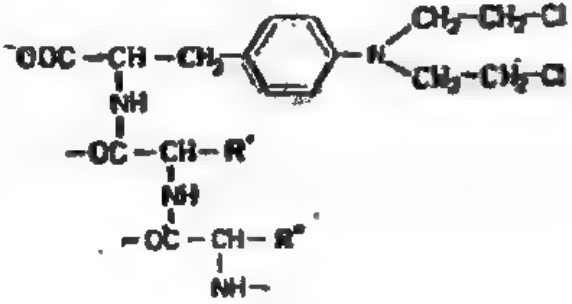
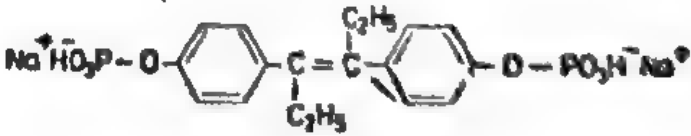
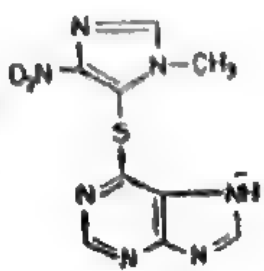
Cercetările axate pe baza echipamentului enzimatic diferențiat calitativ și/sau cantitativ dintre celula tumorală și cea normală au condus la o serie de *prodrug*-uri dintre care cele mai reprezentative sînt prezentate în tabelul 7.2.



Schema 7.9: Bioactivarea CB 10-252 (după WORKMAN și DOUBLE [28]).

Prodrug-uri și activatori enzimatici antitumorali (după DUMOND [11])

Tabelul 7.2

Enzimă	Localizare preferențială	Prodrug
Azoreduc-tază	floră intestinală, fi-cat, carcinom Wal-ker, sarcom 180 ade-nocarcinom 755, leucocite, limfocite L	 <p>7.XXI</p>
N-oxireduc-tază	țesuturi neoplazice	 <p>7.XXII</p>
Carbami-daze	ficat, carcinom Wal-ker, adenocarcinom 755	 <p>7.XXIII</p>
β-glucuro-nidază	ficat, intestin, sînge tumori ale sîngelui, prostatai, rinichiul- lui, carcinom Wal- ker, celule plasmati- ce neoplazice	 <p>7.XXIV</p>
Peptidaze	intestin, țesuturi neoplazice	 <p>7.XXV</p>
Fosfataze acide}	ficat, prostată car- cinom de prostată	 <p>7.XXVI</p>
Tiogluco-zidaze	țesuturi neoplazice	 <p>7.XXVII</p>

O cale promițătoare, elaborată de ARDENNE [1; 2], se referă la prospectarea unor noi chimioterapice cu activare pH-dependentă. Aceste chimioterapice, denumite și „selectine CMT” (cancer multistep therapy), sintetizate într-o formă de transport inactivă, netoxică, sînt activate exclusiv în țesutul tumoral hiperacidifiat. O premisă a eficienței acestor compuși o constituie conversia în derivați citotoxici în condițiile unui pH mai scăzut, realizabil pe cale artificială la nivelul celulei tumorale. Una dintre metodele cele mai convenabile de hiperacidifiere a țesutului tumoral constă în aplicarea unor perfuzii prelungite de cca 4 ore cu glucoză, cînd valorile pH scad pînă la  $6,3 \pm 0,07$  (comparativ cu țesutul normal, 7,4, sau țesutul tumoral, în condiții obișnuite,  $6,9 \pm 0,04$ ). Rezultate satisfăcătoare în experiment pe animale s-au obținut și prin asocierea în perfuzii a glucozei cu NAD.

Pe baza acestor considerente, s-a ales drept moleculă suport, pentru cîteva citostatice consacrate, acidul glucuronic [1, 2, 19]. Glucuronidele obținute (7.XXVII–7.XXIX) reprezintă forme de transport inactice respectiv *prodrug*-uri care, la pH în jur

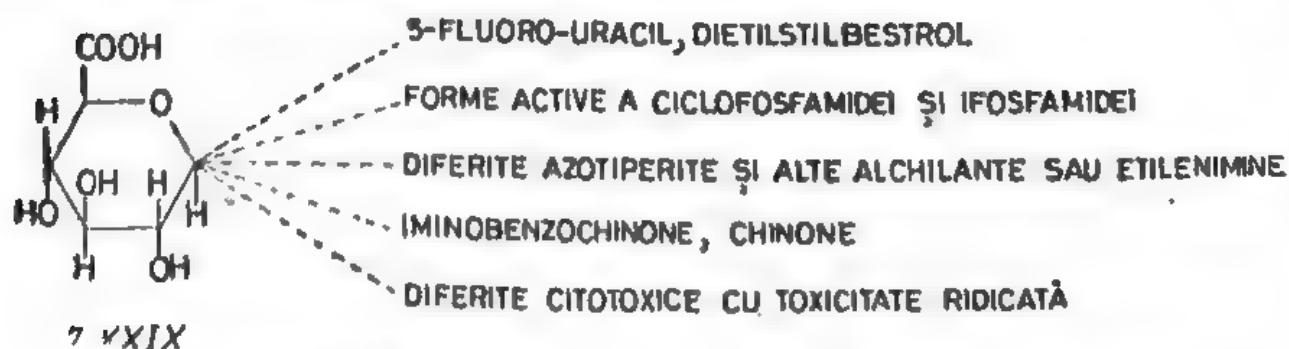
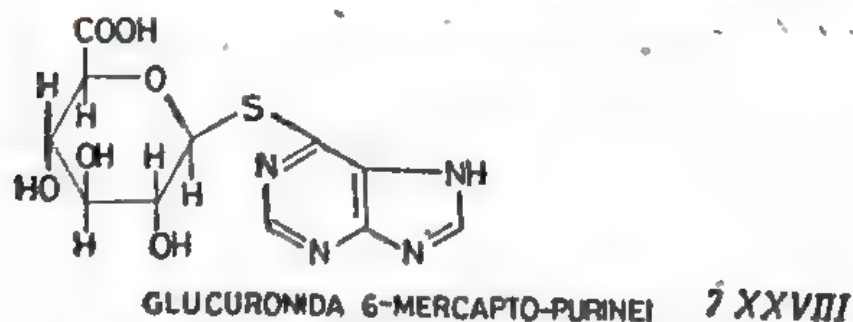
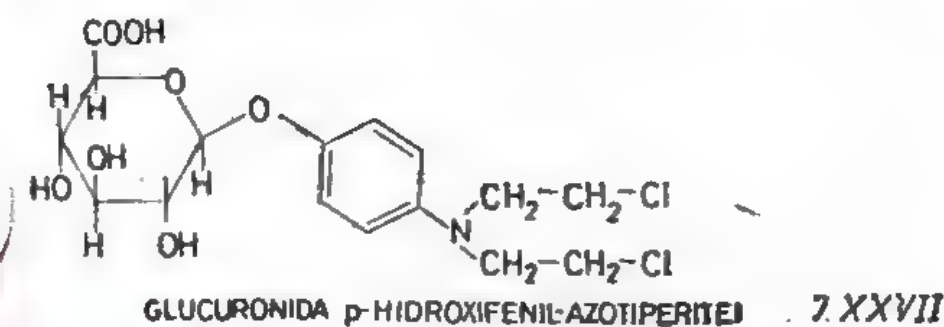
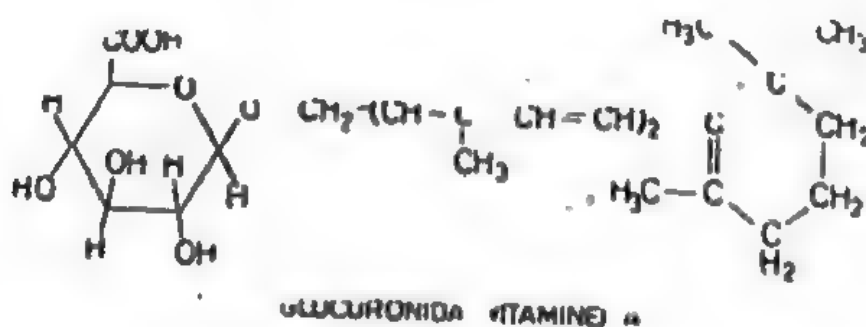


Fig. 7.1: Selectine CMT cancerostatice (după ARDENNE [1]).



de 6, vor fi scindate de beta-glucuronidazele, prezente în concentrații crescute în celulele tumorale, la acid glucuronic și compusul citostatic respectiv. În fig. 7.1 sînt grupate cîteva selectine CMT cancerostatice.

Analog selectinelor CMT cancerostatice s-au sintetizat și selectine CMT cancerolitice prin grefarea pe molecula acidului glucuronic a unor molecule membran active, capabile să instabilizeze, prin efecte de citoliză, selectiv, membranele lizozomale ale țesuturilor tumorale hiperacidifiante. Ca și componente membran active s-au utilizat vitamina A (7.XXX) și acidul dezoxicolic [20].



7.XXX

### 7.2.2. OPTIMIZAREA DISTRIBUȚIEI ÎN ȚESUTUL TUMORAL, PRIN UTILIZAREA UNOR MOLECULE DE TRANSPORT SELECTIV

Această cale modernă de abordare s-a impus în mod deosebit în cadrul programelor de cercetare care vizau optimizarea selectivității citostatice și ea constă în asamblarea unor grupe farmacofore sau a unor molecule active citotoxice pe o moleculă de transport selectiv „carrier” care să asigure vehicularea substanței active spre compartimentul țintă. În mod obișnuit, rolul de carrier este îndeplinit de molecule existente în mod fiziologic în organism: aminoacizii, peptidele, poliolii, glucidele, colesterolul, hormonii steroidici [3] etc. Cîteva exemple sînt prezentate în tabelul 7.3.

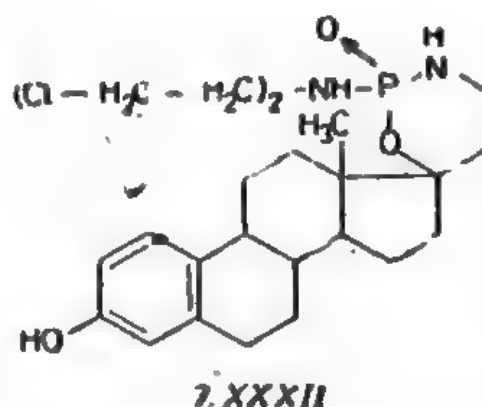
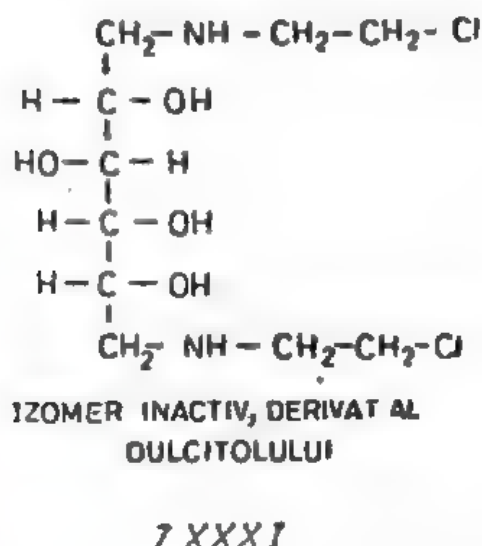
Compușii obținuți pe baza acestei ipoteze de cercetare se vor electiva preferențial în țesutul spre care au fost vehiculați de către molecula de transport selectiv. Astfel, de exemplu, estramustinul sau stilbostatul vor prezenta tropism pentru organele genitale, fenesterina, datorită componentei colesterolice din moleculă, spre tumorile cerebrale etc.

**Molecule suport cu rol transportor „carrier molecules” pentru entităţi bioactive de tip azotiperică (după ARIENS [3])**

MOLECULĂ TRANSPORTOARE	SUBSTANŢĂ ANTITUMORALĂ
Aminoacizi, peptide	$\begin{array}{c} \text{Cl}-\text{H}_2\text{C}-\text{H}_2\text{C} \\ \text{Cl}-\text{H}_2\text{C}-\text{H}_2\text{C} \end{array} \text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{C}_6\text{H}_4 \text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH}$ <p>MERFALAN</p> $\begin{array}{c} \text{Cl}-\text{H}_2\text{C}-\text{H}_2\text{C} \\ \text{Cl}-\text{H}_2\text{C}-\text{H}_2\text{C} \end{array} \text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{C}_6\text{H}_3 \text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH}$ $\begin{array}{c} \text{Cl}-\text{H}_2\text{C}-\text{H}_2\text{C} \\ \text{Cl}-\text{H}_2\text{C}-\text{H}_2\text{C} \end{array} \text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{C}_6\text{H}_4 \text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2)-\text{COOC}_2\text{H}_5$
Poliholi, glucide	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Cl} \\ \text{HO}-\text{C}-\text{H} \\ \text{HO}-\text{C}-\text{H} \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ \text{CH}_2\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Cl} \end{array}$ <p>DEGRANOL</p> $\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{O}-\text{SO}_2\text{CH}_3 \\ \text{HO}-\text{C}-\text{H} \\ \text{HO}-\text{C}-\text{H} \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ \text{CH}_2-\text{O}-\text{SO}_2\text{CH}_3 \end{array}$ <p>MANTOL-MYLERAN</p>
Steroidi, colesterol	$\begin{array}{c} \text{Cl}-\text{H}_2\text{C}-\text{H}_2\text{C} \\ \text{Cl}-\text{H}_2\text{C}-\text{H}_2\text{C} \end{array} \text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{C}_6\text{H}_4 \text{COO} \begin{array}{c} \text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{O}_2 \end{array}$ <p>FENESTERINA</p>
Hormoni steroidici	$\begin{array}{c} \text{Cl}-\text{H}_2\text{C}-\text{H}_2\text{C} \\ \text{Cl}-\text{H}_2\text{C}-\text{H}_2\text{C} \end{array} \text{N} \text{COO} \begin{array}{c} \text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_2 \end{array}$ <p>ESTRAMUSTIN</p> $\begin{array}{c} \text{Cl}-\text{H}_2\text{C}-\text{H}_2\text{C} \\ \text{Cl}-\text{H}_2\text{C}-\text{H}_2\text{C} \end{array} \text{N} \text{COO} \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_4 \end{array} \text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)=\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5) \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_4 \end{array} \text{OOC} \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O} \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Cl} \end{array}$ <p>STILBOSTAT</p>
Baze purinice sau pirimidinice	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{HN} \end{array} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{C}_5\text{H}_3 \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Cl} \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Cl} \end{array}$ <p>URAMUSTIN</p>

Demn de relevat este faptul că activitatea unora dintre acești compuși este puternic dependentă de factorii sterici. Astfel, melfalanul, izomerul levogir, este mai activ decât medfalanul, izomerul dextrogir sau melfalanul racemic. Înlocuirea manitolului cu dulcitolul, un alt poliol care diferă de primul numai prin configurația  $C_2$ , duce la un compus inactiv (7.XXXI).

Deosebit de interesant este compusul obținut recent de FOSTER și BLICKENSTAFF [cit. 13] prin aplicarea reacției Reformatsky asupra estronei, când s-a obținut ciclofosamid derivatul estronei, (7.XXXII) compus care se remarcă prin aceea că pentru prima oară s-a reușit să se assembleze o substanță cu un indice citotoxic ridicat, cu un carrier hormonal.

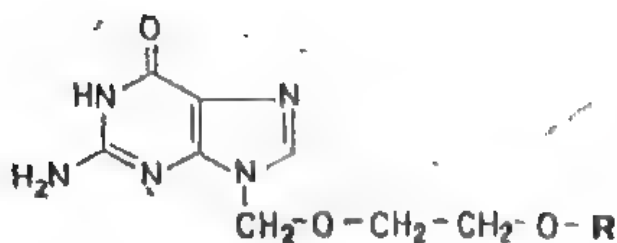


### 7.3. OPTIMIZAREA SELECTIVITĂȚII SUBSTANȚELOR ANTIVIRALE

Chimioterapia antivirală spre deosebire de importantele succese înregistrate de chimioterapia antibacteriană n-a ajuns pînă în prezent decît la rezultate relativ modeste. Acest fapt se datorește particularităților morfologice ale acestor agenți infecțioși, care, datorită structurii lor rudimentare, sînt avizați să utilizeze aparatul de sinteză al celulei infectate, creînd astfel dificultăți foarte mari pentru realizarea unei terapii antivirale „țintite”, prin care celula gazdă să nu fie afectată.

Un compus interesant care pare să dea rezultate promițătoare este aciclovirul, (7.XXXIIa) care, din punct de vedere chimic, poate fi considerat un analog al guaninei, un important precursor al nucleotidelor virale. El prezintă proprietatea de





7.XXXIII

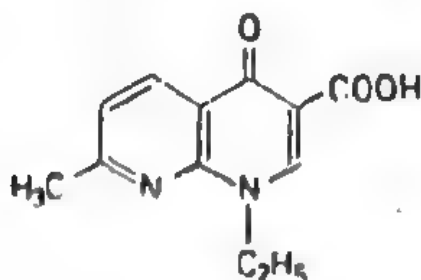
- a.  $R = H$   
 b.  $R = PO_3H_2$

a fi activat prin fosforilare selectivă de către enzimele virale, menținându-se nemodificat în celulele mamiferelor. Compusul activat existent în celula virală (7.XXXIIIb), datorită similitudinii structurale, poate fi incorporat în ADN viral, întrerupând ciclul de multiplicare al virusurilor [cit. 26].

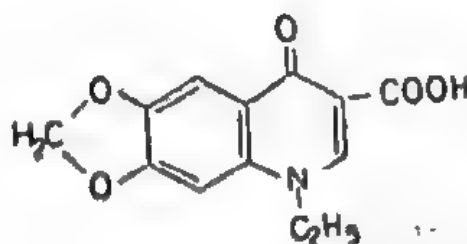
Selectivitatea aciclovirului nu se datorează numai procesului de fosforilare, ci și faptului că produsul ca atare este capabil să penetreze în celula virală (unde are loc fosforilarea) și să fie reținut de aceasta sub formă fosforilată. Toxicitatea scăzută a aciclovirului, la om, deschide perspectiva utilizării sale în tratamentul herpesului [cit. 26].

## 7.4. DIRIJAREA SPRE ANUMITE CĂI DE ELIMINARE

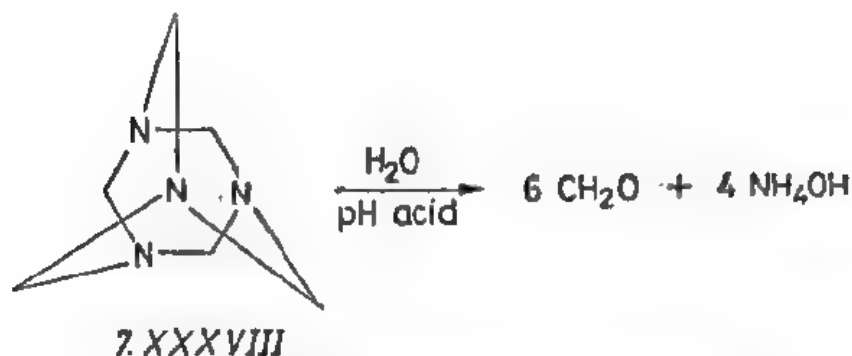
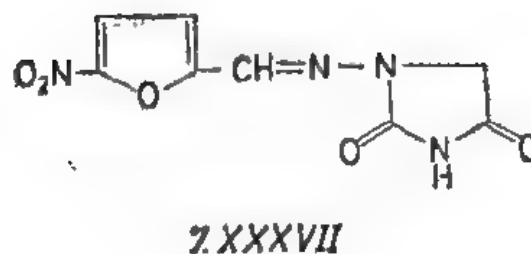
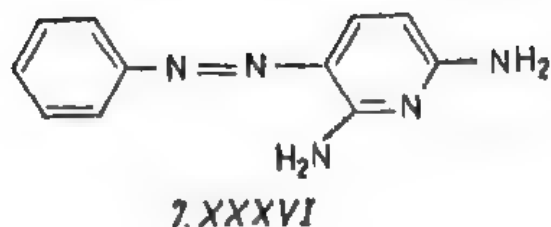
Cunoașterea căilor de eliminare ale unor substanțe medicamentoase poate deveni o pîrghie importantă pentru realizarea unor compuși a căror activitate să se exercite la nivelul acestora. Pe acest considerent au fost utilizate o serie de antiseptice urinare: acid nalidixic (7.XXXIV), acid oxolinic (7.XXXV), fenazopiridină (7.XXXVI), nitrofurantoină (7.XXXVII). Unul dintre cele mai vechi antiseptice, urinare, metenamina (7.XXXVIII) compusul de condensare al aldehidei formice cu amoniacul reprezintă, de fapt, un *prodrug* obținut în scopul mascării efectelor iritante și toxice ale aldehidei formice. Com-



7.XXXIV



7.XXXV



Schema 7.10: Bioconversia metenaminei.

pusul se scindează, sub influența pH-ului acid urinar, treptat și lent, punînd în libertate compusul părinte (schema 7.10), responsabil de efectele antiseptice.

Tabelul 7.4

Excreția urinară și biliară a unor substanțe de contrast (după ARCHER și CASSEBAUM [cit. 4]).

R	<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> <chem>O=C1C=CC(=C1)N(C=C1C(=O)O)C1</chem> 7.XXXIX         </div> <div style="text-align: center;"> <chem>CN(C)C(=O)c1cc(oc1C(=O)N)OC(C(=O)O)R</chem> 7.XL         </div> </div>		Bilă după Cassebaum
	Urină după Archer	Bilă după Archer	
H	+++	—	—
CH <sub>3</sub>	+++	—	±
CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	++	+	+
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	+	++	++
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	—	+++	+++
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	—	+++	+++

Deosebit de ilustrativ este exemplul modulărilor structurale efectuate în seria unor substanțe de contrast (7.XXXIX; 7.XL). În funcție de natura modificărilor aduse, a caracterului lipofil sau hidrofil conferit compușilor sintetizați, aceștia se vor elimina diferențiat prin bilă, respectiv pe căile urinare și implicit vor putea servi la explorarea căilor biliare, respectiv renale. După cum reiese din tabelul 7.4 în funcție de hidrofobicitatea restului introdus este favorizată eliminarea pe cale biliară. Prezența unor resturi hidrofile, în schimb, duce la obținerea unor compuși care se elimină pe cale renală, fiind utilizați, din acest motiv, în pielografii [4].

## 7.5. CONCENTRAREA SUBSTANȚELOR MEDICAMENTOASE LA NIVEL INTESTINAL

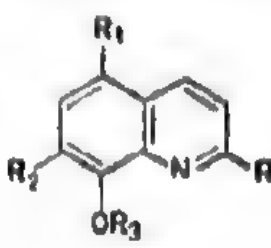
Una dintre condițiile indispensabile exercitării activității antibacteriene la nivelul tractului gastrointestinal o constituie absența absorbției, deci concentrarea antisepticului respectiv, după administrare orală, la acest nivel.

Printre cele mai reprezentative antiseptice intestinale se înscriu derivații halogenați ai 8-hidroxi-chinolinei. Chinozolul (8-hidroxi-chinolina) compusul părinte al acestei serii de derivați este un antiseptic și antifungic puternic, recomandat în tratamentul afecțiunilor bacteriene și micotice ale pielei și mucoaselor. Mecanismul de acțiune al acestei substanțe se bazează pe capacitatea de chelatare a unor ioni esențiali implicați în metabolismul microbial. Halogenarea chinozolului (7.XLI) atrage după sine potențarea activității, scăderea puternică a solubilității, creșterea accentuată a caracterului acid și, implicit, descreșterea absorbției; compușii obținuți, prin urmare, s-au putut valida drept valoroase antiseptice intestinale (tabelul 7.5).

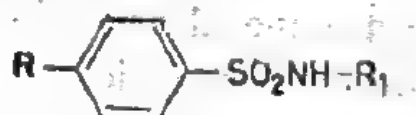
Antisepticele intestinale din grupul sulfamidelor (7.XLII) au fost obținute prin introducerea la nivelul  $N_4$  a unei entități hidrofile reprezentate prin resturi de acizi dicarboxilici, care conferă moleculei un caracter acid, legat de un anumit grad de ionizare în condițiile fiziologice, fapt care a avut drept consecință o diminuare a absorbției de la nivelul tractului digestiv



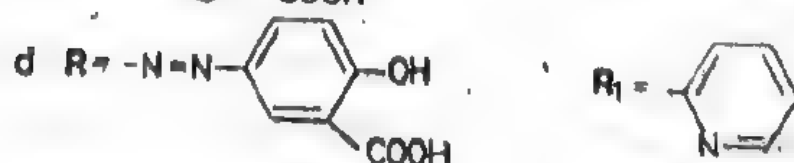
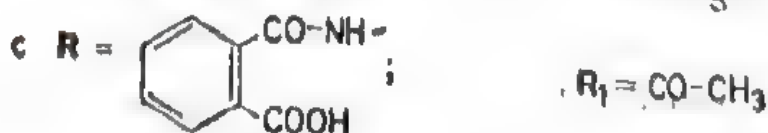
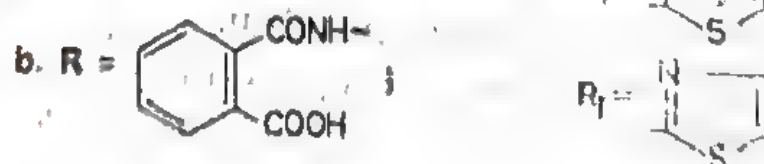
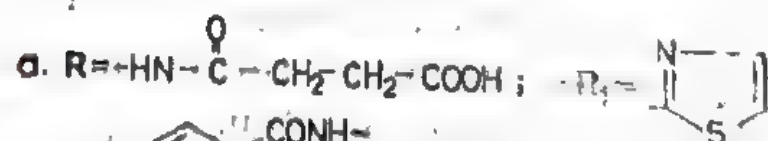
## Antiseptice intestinale derivați halogenați ai 8-hidroxi-chinolinel

 <p style="text-align: center;">7.XLI</p>				
Denumirea	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
Chinozol — compus părinte-	H	H	H	H
Iodoxin	H	I	I	H
Broxichinolină	H	Br	Br	H
Brobenzoxaldină	CH <sub>3</sub>	Br	Br	COC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
Clorchinaldol	CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	H
Vioform	H	Cl	I	H
Yatren	H	SO <sub>3</sub> H	I	H

Aplicabilitate clinică au dobândit în special succinilsulfatiazolul (7.XLIIa), ftalilsulfatiazolul (7.XLIIb), ftalilsulfacetamida (7.XLIIc) și salazopirina (7.XLII d), medicamentul de elecție în tratamentul colitei ulcerose.



7. XLII

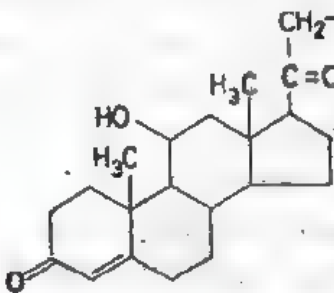
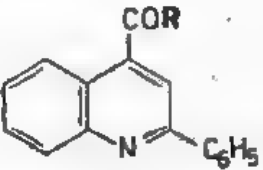
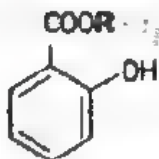

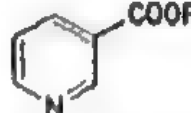




## 7.6. LOCALIZAREA PE PIELE, MUCOASE ȘI PE PLACA DENTARĂ

La abordarea căii cutanate se recurge adeseori fie pentru instituirea unor tratamente antireumatismale, fie pentru favorizarea circulației periferice dar, mai ales, pentru tratamentul unor afecțiuni dermatologice. Un rol important în dermatologia modernă revine corticosteroizilor. În scopul realizării unei terapii eficiente, se pune însă problema utilizării unui corticosteroid, ale cărui efecte să se exercite exclusiv la nivelul tegumentelor și la care să nu devină manifeste efectele sistemice. Rezultate bune s-au obținut prin introducerea în molecula cortizolului a

Tabelul 7.4

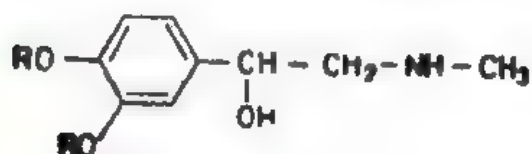
Prodrug-uri destinate aplicării locale pe piele

 <p>VALERAT DE HIDROCORTIZON aplicat extern antinfiamator</p>	 <p>DERNAȚI DE CINCOFEN aplicați extern, antireumatici</p> <p> <math>R = -OCH_2-CH=CH_2</math> ATOQUINOL  <math>R = -NH-COOC_2H_5</math> FANTAN         </p>
 <p>ESTERI AI ACIDULUI SALICILIC aplicați extern ca antireumatici</p>	<p> <math>R = -CH_2-CH_2-OH</math> RHEUMACYL  <math>R = -CH_2COOC_2H_5</math> SALENAL  <math>R = -CH_2-</math>   TRANVASIN         </p>
 <p>ESTERI AI ACIDULUI NICOTINIC aplicați extern ca rubefianți</p>	<p> <math>R = -CH_2-</math>   TRAFURIL  <math>R = -H_2C-</math>   RUBRIMENT  <math>R = -H_2C-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3</math> NICOTHERM         </p>

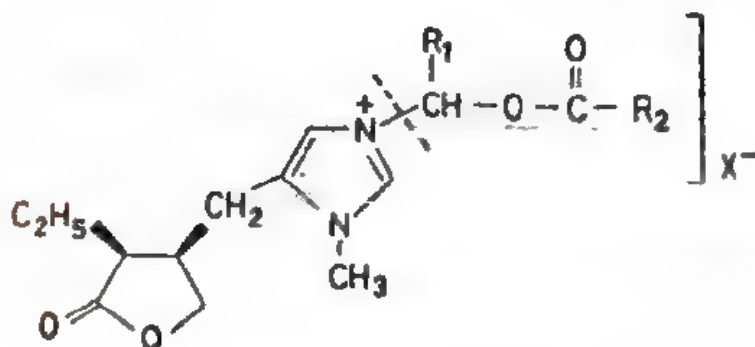
unor entități lipofile, reprezentate prin esteri cu viață scurtă, care sînt rapid inactivați, dacă pătrund în circulația sistemică fiind preferați din acest motiv altor esteri cu stabilitate metabolică crescută. În tabelul 7.6 sînt prezentate cîteva modalități de obținere a unor *prodrug*-uri cu potențial antiinflamator, anti-reumatismal și vasodilator, destinați uzului extern.

Esterificarea celor doi hidroxili fenolici ai epinefrinei (7.XLIII a) cu acidul pivalic au dus la o-epinefrină cu acțiune locală, un *prodrug* selectiv (7.XLIIIb) utilizat, cu bune rezultate, în tratamentul glaucomului. Compusul este mult mai bine absorbit, aplicat local, decît epinefrina și este de 100 ori mai activ. Eliberarea epinefrinei se face lent la nivelul mucoasei oculare ceea ce are drept consecință reducerea efectelor secundare cardiovasculare nedorite [14].

Optimizarea efectelor pilocarpinei s-a realizat prin sintetizarea unei sări cuaternare bioreversibile cu catenă lungă (7.XLIV) [7], procedeu prin care s-a urmărit creșterea caracterului lipofil și o staționare mai îndelungată la nivelul ochiului. Soluția 0,2% de clorură de hexadecanoil-oximetilpilocarpină ( $R_1 = H$ ) produce la iepuri o mioză mai puternică decît o soluție de clorhidrat de pilocarpină 2%, care, datorită caracterului hidrofil, este rapid îndepărtată de la nivelul ochiului și implicit exercită un efect mai slab.



7.XLIII

a  $R = H$  (EPINEFRINĂ)b  $R = OC-C(CH_3)_3$  (PIVALAT DE EPINEFRINĂ)

7.XLIV

Utilizarea lectinelor ca molecule vehicul pentru unele enzime a fost exploatată pentru prima oară de către BARKER [cit. 12] în scopul realizării unui preparat cu posibilă aplicabilitate tera-



peutică. Lectinele sînt proteine de origine vegetală animală sau bacteriană, care au proprietatea de a aglutina celulele pe baza proprietății specifice de a se lega de zaharidele din conținutul celular.

Un caz particular de localizare pe placa dentară se bazează pe utilizarea concanavalin A-dextranazei, un produs obținut prin conjugarea concanavalinei A (lectină extrasă din planta *Canavalia ensiformis*) cu dextranaza.

Placa dentară constituită din dextransi, rezultați din metabolizarea parțială a zaharozei sub acțiunea bacteriilor, este considerată un important factor cariogen. Încercările de a preveni dezvoltarea plăcii dentare și inhibarea cariogenezei prin incorporarea în alimente a dextranazei, enzimă care scindează dextransii la unități de glucoză, nu a dus la rezultate satisfăcătoare. Dezavantajul constă în faptul că nu se rezolva problema staționării enzimei un timp suficient de îndelungat pe suprafața dentară pentru a-și exercita efectul, fiind antrenată de salivă.

Prin încorporarea dextranazei în concanavalina A, lectină cu specificitate față de zaharide conținând unități de alfa-glucoză sau alfa-manoză, problema fixării enzimei pe suprafața plăcii dentare este rezolvată, ea menținându-se la locul de acțiune pînă la hidrolizarea totală a substratului.

Problema optimizării selectivității față de compartimentul țintă prin aplicarea principiului de utilizare a moleculelor vehicul este o problemă nouă care constituie un domeniu interesant de cercetare cu rezultate promițătoare oferind metode noi de optimizare farmacotehnică a eficienței substanțelor medicamentose.

Monografia recent apărută sub redacția lui GREGORIADIS [12] prezintă stadiul actual al cercetărilor în acest domeniu, aplicațiile rezultatelor în medicină și biologie.

## BIBLIOGRAFIE

1. von ARDENNE, M.: *Cell-kinetic and pharmacokinetic aspects in the use and further development of cancerostatic drugs*, în *Progress in drug research*, vol. 20, (Ed., E. Jucker), Birkhäuser Verlag, VBasel, Stuttgart (1976), 521–572.
2. von ARDENNE, M. și REITNAUER, P. G.: *Tumor pH und pH-abhängige Giftung von Krebs-Chemotherapeutika*, *Pharmazie*, 32 (1977) 74–75.

3. ARIENS, E. J.: *Drug design and cancer*, in *Pharmacological basis of cancer chemotherapy*, 27-Annual Symposium on fundamental cancer research (1974) (Ed., Williams co. Wilkins Company.), Baltimore (1975) 127—152.
4. ARIENS, E. J.: *Modulation of pharmacokinetics by molecular manipulation* in *Drug Design*, vol. II, Academic Press, New-York—London, (1971).
5. BODOR, N., SHEK, E. și HIGUCHI, T.: *Improved delivery through biological membranes 1. Synthesis and properties of 1-methyl-1,6-dihydropyridine-2-carbaldoxime, a pro-drug of N-methyl-pyridinium carbaldoxime chloride*, J. Med. Chem., 19 (1976) 102—107.
6. BODOR, N., SHEK, E. și HIGUCHI, T.: *Improved delivery through biological membranes. 2. Distribution, excretion and metabolism of N-methyl-1,6-dihydropyridine-2-carbaldoxime hydrochloride, a pro-drug of N-methyl-pyridinium-2-carbaldoxime chloride*, J. Med. Chem., 19 (1976) 108—112.
7. BODOR, N.: *Novel approaches for the design of membrane transport properties of drugs*, in *Design of biopharmaceutical properties through prodrugs and analogs* (Ed., B. Roche), A.P.A. Washington (1977) 98—135.
8. BORGMAN, R., PHILLIPS, J. J. Mc. STITZEL, R. E. și GOODMAN I. J.: *Synthesis and pharmacological of centrally acting dopamine derivatives and analogs in relation to Parkinson's disease*, J. Med. Chem., 16 (1973) 630—633.
9. CONNORS, T. A., COX, P. J., FARMER, P. B., FOSTER, A. B. și JARMAN, M.: *Some studies of the active intermediates formed in the microsomal metabolism of cyclophosphamide and iphosphamide*, Biochem. Pharmacol., 23 (1974) 115—119.
10. DRÜCKREY, H. și RAABE, S.: *Organspezifische Chemotherapy des Krebses (Prostata-Karzinom)*, Klin. Wschr., 30 (1952) 882—886.
11. DUMOND, P.: *Tendances nouvelles en chimie thérapeutique*, J. Pharm. Belg., 34 (1979) 361—373.
12. GREGORIADIS, G.: *Drug carriers in biology and medicine*, Academic Press, London—New York—San Francisco (1979).
13. HAMACHER, H.: *Chemotherapy des Krebses-Wirkungsmechanismen und Selektivität der Antineoplastika. II*, Dtsche Apoth. Ztg., 118 (1978) 284—291.
14. HUSSAIN, J. și TRUELOVE, J. E.: *Pro-drug approaches to enhancement, of physico-chemical properties of drugs. IV Novel epinephrine pro-drug* J. Pharm. Sci., 65 (1976) 1510—1512.
15. JOHANSSON, J. C., LINDBORG, B. DAHLBOM, R. ROSS, S. B. și AKERMAN, S. A. B.: *Cyclizing compounds. 2. Tertiary N-[2-(2,6-dimethylphenoxy)-ethyl]-N-haloalkylamines with local anesthetic action*, Acta. Pharm. Suec., 10 (1973) 199—208.
16. JULIANO, P. L.: *Renaissance of the magic bullet*, Pharmacy International, 7 (1980) 41—45.
17. LINDBORG, B. JOHANSSON J. G. și DAHLBOM, R.: *Cyclizing compound. IV. Tertiary N-[2(345-trimethoxy-benzoyloxy)-ethyl]-N-haloalkylamines with hemicholinium-like activity*, Acta. Pharm. Suec., 11 (1974) 401—409.
18. KUTTER, E., HERZ, A., TESCHEMACHER, H. J. și HESS, R.: *Structure activity correlations of morphine-like analgesics based on efficiencies following intravenous and intraventricular application*, J. Med. Chem., 13 (1970) 801—805.
19. OEHLKE, J.: *Darstellung von 6-Mercaptopurin-glucuroniden*, Pharmazie, 33 (1978) 250—253.
20. OEHLKE, J.: *Darstellung von Desoxycholsäure-glucuroniden*, Pharmazie, 34 (1979) 383—386.
21. PINDER, R. M.: *Possible dopamine derivatives capable of crossing the blood-brain barrier in relation to Parkinsonism*, Nature, 228 (1970) 358.

22. ROCHE, B.E.: *Structural aspects of selective distribution*, in *Design of biopharmaceutical properties through pro-drugs and analogs* (Ed., E. B. Roche), A.P.A., Washington (1977) 27–45.
23. ROSS, B. S., JOHANSSON, J. G., LINDBORG, B. și DAHLBOM, R.: *Cyclizing compounds. 1. Tertiary N-(2-bromobenzyl)-N-haloalkylamines with adrenergic blocking action*, Acta Phar. Suec., 10 (1973) 29–42.
24. ROSS, B. S., SANDBERG, R., AKERMAN, B. A., DONLIJ, K. E., STENING, G. și SVENSSON, S.: *Cyclizing compounds. 3. Local anesthetic action of N-( $\alpha$ -haloalkyl)-N-methylamino-aceto-2,6-xylides*, J. Med. Chem., 16 (1973) 787–790.
25. SHEK, E., HIGUCHI, T. și BODOR, N.: *Improved delivery through biological membranes.. Delivery of N-methylpyridine-2-carboxaldoxime chloride through the blood-brain barrier in its dihydropyridine pro-drug form*, J. Med. Chem., 19 (1976) 113–117.
26. STELLA, V.: *Pro-drugs and site-specific drug delivery*, J. Med. Chem., 23 (1980) 1275–1282.
27. STELLA, V.: *Pro-drugs: An overview and definition*, in *Pro-drugs as novel delivery systems* (Ed., T. Higuchi și V. Stella), ACS Symp. series, Washington (1975) 1–116.
28. WORKMAN, P. DOUBLE: J. A.: *Drug latentiation in cancer chemotherapy*, Biomedicine, 28 (1978) 255–262.



## 8. PRELUNGIREA DURATEI DE ACȚIUNE A SUBSTANȚELOR MEDICAMENTOASE

Modularea structurii moleculare a substanțelor medicamentoase privind optimizarea relației concentrație—timp s-a abordat în majoritatea cazurilor pentru prelungirea timpului de acțiune, care implică o serie de avantaje ca: reducerea dozei totale de medicament pentru un tratament, minimalizarea reacțiilor secundare și adverse, creșterea intervalului între două administrări, eliminarea efectelor de vîrf și de scădere, comune substanțelor cu activitate scurtă, depășirea barierelor psihologice de necooperare a bolnavului datorită numărului de administrări, mai ales, în timpul nopții.

Modalitățile de rezolvare ale acestui obiectiv sînt atît de ordin farmaceutic, cît și de ordin molecular. Modularea proprietăților biofarmaceutice ale principiului activ, în acest scop, s-a realizat prin sinteza analogilor, *prodrug*-urilor, sărurilor greu solubile și rezinaților.

Principial, optimizarea duratei de acțiune se axează pe creșterea caracterului lipofil și/sau a stabilității față de procesele de bioinactivare în cazul analogilor, pe retardarea bioreversibilității *prodrug*-urilor și pe reducerea solubilității în apă a sărurilor aplicate i.m. sau s.c., avînd în vedere că relația concentrație—timp depinde în mare măsură de  $K_a$ ,  $K_{el}$ ,  $V_d$ .

### 8.1. ANALOGI

În cadrul analogilor obținuți prin modificări scheletale și sau înlocuiri de funcții, *design*-ul este dominat de condiția ca derivatul sintetizat să păstreze bioactivitatea specifică a compusului părinte (cap. 2.1.1).

#### 8.1.1. OPTIMIZAREA LIPOFILICITĂȚII

Optimizarea lipofilicității se realizează după principiile expuse la cap. 6.1.2.2., prin introducerea de grupări lipofilizante, eliminarea grupărilor polare sau mascarea ireversibilă a aces-

tora. Creșterea lipofilicității contribuie la modificarea absorbției, distribuției și eliminării. Ea conferă analogului un comportament favorabil pentru prelungirea activității biologice prin creșterea absorbției, dirijarea substanței lipofile spre țesuturile adipoase, legarea mai intensă de proteinele plasmatică, retardarea eliminării prin ultrafiltrare glomerulară, facilitarea eliminării biliare, adesea cuplată cu reabsorbția intestinală. O importanță deosebită revine depozitării în țesuturile adipoase și alte organe bogate în lipide și mai ales legării de proteinele plasmatică.

Dirijarea și depozitarea substanțelor medicamentoase în țesuturi bogate în lipide au loc cu ușurință pentru substanțele lipofile cu un coeficient de partiție  $\lg CP > 2$ . Se depozitează, în general, derivații halogenați, eterii, derivații tiobarbiturici. Acțiunea prelungită se datorește eliberării treptate din țesutul adipos și protecției oferite de țesut față de procesele de bioinactivare. Acumularea în depozitele adipoase poate avea însă și consecințe contrare. Astfel, tiobarbituricele anestezice prezintă o activitate scurtă tocmai datorită depozitării rapide în țesutul adipos; stocarea conducând la efecte nedorite.

#### 8.1.1.1. LEGAREA DE PROTEINELE PLASMATICE

Legarea substanțelor medicamentoase de proteinele plasmatică denumite și receptori „ silențioși ” sau „ muți ”, protejează substanța medicamentoasă de procesele de metabolizare și eliminare, prin ultrafiltrare glomerulară, contribuind, în mod semnificativ, la prelungirea efectului. Complexul proteină -substanță medicamentoasă ( $P-S$ ), inactiv, cedează treptat forma liberă, activă ( $S$ ), pe măsura pierderii sale din sistem, forma legată și forma liberă fiind într-un echilibru permanent, supus legii acțiunii maselor.

Determinarea concentrației formei legate și a formei libere de substanță medicamentoasă se efectuează aplicând electroforeza, gelcromatografia, ultrafiltrarea, ultracentrifugarea, dializa, iar pentru antibiotice, și testul de difuzie în agar în prezența și absența albuminei. Metodele de determinare, valoarea acestora și legile care guvernează legarea substanței medicamentoase de proteinele plasmatică au fost referate recent de SCHOLTAN [46]. Aceste legi aparțin teoriei formării combinațiilor complexe medicament-polimeri prezentate de SIMIONESCU și GORDUZA [48].

Procesul legării de proteinele plasmatică este determinat de proprietățile fizico-chimice ale partenerilor, de prezența sau



absența sarcinilor electrice, de natura și configurația sterică a grupărilor funcționale. Forțele de asociație intermoleculare cunoscute sînt de tipul interacțiunilor coulombiene și Van der Waals și, mai ales de tipul particular al forțelor de dispersie (London) [48], privind asocierea moleculelor nepolare în mediu apos, denumite interacțiuni hidrofobe [35, 36].

Interacțiunea hidrofobă are loc în soluție apoasă prin modificarea gradului de solvatare al substanței medicamentoase. Ea este datorată tendinței de asociere a grupărilor nepolare ale moleculelor pentru a-și reduce suprafața de contact cu apa. Moleculele nepolare se apropie la o distanță egală cu legătura Van der Waals [8]. Tendința grupărilor nepolare de a se apropia este însoțită de un efect entropic, respectiv de dezorganizarea în sistem a moleculelor de apă, asociate prin legături de hidrogen. Creșterea entropiei constituie factorul favorizant care oferă energia necesară pentru stabilirea interacțiunii hidrofobe [36, 46].

Legăturile de hidrogen sînt mai puțin implicate fapt dovedit de SCHOLTAN [42] prin exemplul cicloserinei care, deși, are o capacitate mare de-a forma legături de hidrogen, nu se leagă de albumine.

Rolul important al interacțiunii hidrofobe în legarea de proteine plasmatice a fost relevat de corelările semnificative obținute între grupările hidrofobe: alchilice, alcoxilice și a halogenilor din molecula substanței medicamentoase și capacitatea de legare pe proteine (K) (tabelul 8.1).

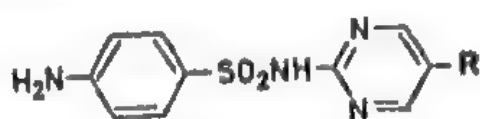
Astfel, cercetările efectuate în seria sulfapirimidinelor (8.I) [43, 44, 45, 46] au confirmat că, legarea de proteine plasmatice crește considerabil prin introducerea grupărilor hidrofobe: alchilice, alcoxilice și a halogenilor. Capacitatea de legare este proporțională cu creșterea catenei în cazul sulfapirimidinelor substituie cu alchili și alcoxili și cu masa halogenului pentru sulfapirimidinele halogenate [43].

Aceleași legități se observă și din corelarea procentului de legare cu coeficientul de partiție în seria penicilinelor [6, 42, 45] (tabel 8.2), tetraciclinelor [42, 45], steroidelor [47], sulfamidelor [22, 45] și a altor compuși heteroaromatici [45].

Prezența unei grupări alcoolice în poziția alfa a catenei laterale scade caracterul hidrofob și totodată procentul de penicilină legată, datorită caracterului puternic polar. Aceeași influență se manifestă și în cazul grupării aminice. Ampicilina ( $\alpha$ -aminobenzilpenicilina) se leagă doar 18% de proteinele plasmatice [40]. Rezultate analoage s-au obținut și în seria steroidelor, cardenolidelor, glicozidelor, substituie cu grupări oxidril sau amină [45].



Capacitatea de legare ( $K$ ) de serul uman a derivaților neoxi (alchil)(halo)  
-2-sulfapirimidinilor la 37° (după SCHOLTAN [43])



81

R	(K)	$\Delta F^\circ$ cal/mol
H	0,75	4430
CH <sub>3</sub>	4,1	5480
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	9,5	6000
iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	28,8	6700
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	237	8010
C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	280	8070
OCH <sub>3</sub>	5	5640
OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	19	6400
OC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	60	7100
iOC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	14,5	6240
OC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	120	7550
Cl	17	6370
Br	34	6770
I	118	7550

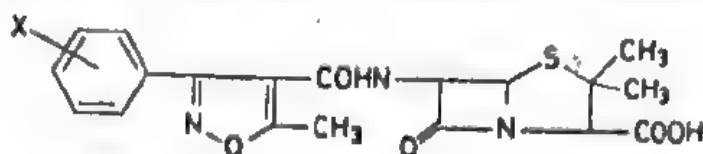
Tabelul 8.2

Corelarea procentului de legare al penicilinelor cu coeficientul de par-  
tiție (după BIRD și NAYLER [6])

Denumirea penicilinei	lg CP	Penicilina legată
$\alpha$ -Hidroxibenzilpenicilină	1,31	53,2
Benzilpenicilină	1,76	60,7
$\alpha$ -Fenoximetilpenicilină	2,01	79,5
$\alpha$ -Fenoxietilpenicilină	2,19	81,5
$\alpha$ -Fenoxipropilpenicilină	2,58	86,1
$\alpha$ -Fenoxizopropilpenicilină	2,68	92,5
n-Heptilpenicilină	3,32	92,4
Cloxacilină	2,44	91,4
Dicloxacină	2,83	97,0

Legarea de proteinele plasmatiche poate fi trasată prin utili-  
zarea constantei de substituent  $\pi$  Hansch sau a constantelor  
fragmentale „f” Nys Rekker și „f” Leo (cap. 6.1.2.1). Asemenea  
corelări sînt redată în seria izoxazolilpenicilinelor (8.II) (tabe-  
lul 8.3).

Corelarea constantelor de substituent  $\pi^*$  cu procentul de legare pe proteinele plasmatice în seria izoxazolilpenicilinelor (după BIRD și NAYLER [6])



8.II

X	$\pi^*$	% observat	% calculat
H	0	93,0	89,7
2F	-0,14	91,0	87,7
2,6-F <sub>2</sub>	-0,28	91,5	85,2
2-Cl	0,41	94,0	94,4
3-Cl	0,61	97,0	95,8
4-Cl	0,54	96,0	95,1
2,6-Cl <sub>2</sub>	0,82	97,0	97,0
3,5-Cl <sub>2</sub>	1,22	99,0	98,2
2-Br	0,58	94,0	95,6
4-Br	0,60	95,2	95,7
2-Cl, 6-F	0,27	94,7	93,2
2-Br, 6-F	0,44	93,0	94,5
2-Br, 6-Cl	0,99	96,0	97,6
2-Cl, 3-OH	0,56	93,6	95,4
2-Cl, 4-OH	0,52	96,5	95,2
2-Cl, 5-OH	0,56	89,0	95,4
2-Cl, 4-NO <sub>2</sub>	0,02	81,5	90,1
2-Cl, 5-NO <sub>2</sub>	0,05	80,0	90,5
4-OH	0,11	94,7	91,3
3-NH <sub>2</sub>	-0,48	81,0	80,7
4-NH <sub>2</sub>	-0,46	86,0	81,2
3-NO <sub>2</sub>	-0,36	89,5	83,5
4-NO <sub>2</sub>	-0,39	79,0	82,8

\* Valorile au fost calculate din valorile măsurate pentru derivații nitrobenzenilor

Procentul de legare determinat *in vitro* nu presupune cu certitudine prelungirea timpului de acțiune. *In vivo* intervin procese de intercondiționare între care metabolizarea și eliminarea se implică cu prioritate.

Semnificativă este stabilitatea complexului P-S, viteza sa de disociere, care depinde de viteza pierderii formei libere din sistem prin metabolizare și excreție. Astfel, deși sulfadiazinele metilate (8.III b, c, d) au un procent ridicat de legare pe proteinele plasmatice (77–86%), ele prezintă un timp de înjumătă-

țire scurt, de 7 ore. În schimb, sulfadiazinele metoxilate (8.III e—j), la un procent de legare asemănător, (77—99%) au un timp de înjumătățire mult mai mare, de 37—150 ore. Pentru acest motiv, în terapeutică, s-au impus, ca sulfamide depozit, sulfamidele metoxilate, cu deosebire în pozițiile 5 și/sau 6 (tabelul 8.4).

Prelungirea activității sulfamidelor este determinată în mare măsură de procesele de excreție. Un rol important revine fenomenului de reabsorbție tubulară a formei libere nemetabolizate, care decurge dependent de caracterul lipofil și de gradul de disociere al sulfamidei, condiționat de pH-ul compartimentului renal. Cu cât gradul de disociere este mai redus și specia neionizată mai lipofilă cu atât reabsorbția este mai mare. În aceste cazuri, adaptarea valorilor  $pK_a$  ale substanțelor medicamentoase prin modulare moleculară, utilizând constantele de substituent  $\sigma$  Hammett este deosebit de utilă.

Determinarea centrelor de legare în cadrul celor doi parteneri, proteina ( $P$ ) și substanța medicamentoasă ( $S$ ), prin metoda spectrelor RMN, a relevat importanța sistemelor aromatice pentru interacțiunea hidrofobă. FISCHER și JARDETSKY [21] urmărind modificările diferențiale ale timpilor de relaxare în spectrele RMN ale penicilinelor, conduse în prezența și absența serumalbuminei, au dovedit că locul principal de legare al penicilinelor este nucleul benzenic din catena laterală. Oxacilina care are un ciclu izoxazolic în plus se leagă mai puternic de albumină (fig. 8.1).

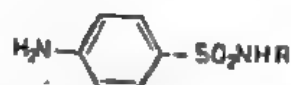
Importanța restului aromatic a fost subliniată și de SCHOLTAN [42] prin corelarea coeficientului de legare ( $K$ ) cu numărul ciclurilor aromatice în seria penicilinelor, chinolinelor, acridinelor, sulfamidelor, tetraciclinelor. S-a apreciat că pentru sulfamide, centrul de legare este reprezentat de restul p-amino-fenil.

Studiile lui KLOTZ [29] și SWANEY [54] au dovedit că, în cazul sulfamidelor, formele anionice interacționează cu locurile cationice ale proteinelor, evidențiate la nivelul azotului protonat din ciclul triptofanului [54].

Dependența procentului de legare al sulfamidelor de pH atestă participarea sarcinilor electrice ale partenerilor la formarea legăturii [1], respectiv existența interacțiunilor electrostatice. De asemenea, s-a demonstrat că în interacțiunea fenobarbitalului cu proteinele se pot distinge cele două tipuri de legare, un tip pentru speciile ionizate și alt tip pentru speciile neionizate. Prezența ambelor tipuri de interacțiuni (hidrofobă și electrostatică) este posibilă pentru majoritatea substanțelor medicamentoase.



Timpu de înjumătățire,  $pK_a$ -ul și % de legare pe proteinele plasmatice ale unor metoxi (metil) sulfadiazine (după STRULLER [53])



# III

R	Denumirea sulfamidel	$pK_a$	% leg. protei- ne	T/2 ore
a	2- sulfanilamidopirimidina Sulfadiazina	6,4	45(60)	17
b	4-metil-2-sulfanilamido- pirimidina Sulfamerazina	7	75	24
c	4,6-dimetil-2-sulfanilami- dopirimidina Sulfadimidina	7,4	80	7
d	2,6-dimetil-4-sulfanil- amidopirimidina Sulfisomidina	7,4	86	7
e	5-metoxi-2-sulfanil- amidopirimidina Sulfametina	7	87	37
f	2,6-dimetoxi-4-sulfanila- midopirimidina Sulfadimetoxina	6,1	99	40
g	5,6-dimetoxi-4-sulfanil- amidopirimidina Sulfadoxina	6,1	95	150

	2-metil-6-metoxi-4-sulfanilamidopirimidina Sulfametomidina	6,1	—	27
	6-metoxi-3-sulfanilamidopiridazina Sulfametoxipiridazina		90	37
	5-metoxi-6-sulfanilamidopirazina Sulfametopirazina	6,1	77	65

În cazul substanțelor medicamentoase, puternic hidrofile, lipsite de grupări hidrofobe, cum sînt antibioticele aminoglicozidice, legarea de proteine este posibilă numai prin forțe electrostatice, între cationul aminoglicozidic și locurile anionice ale proteinelor. SCHOLTAN [46], luînd în studiu sisomicina, demon-

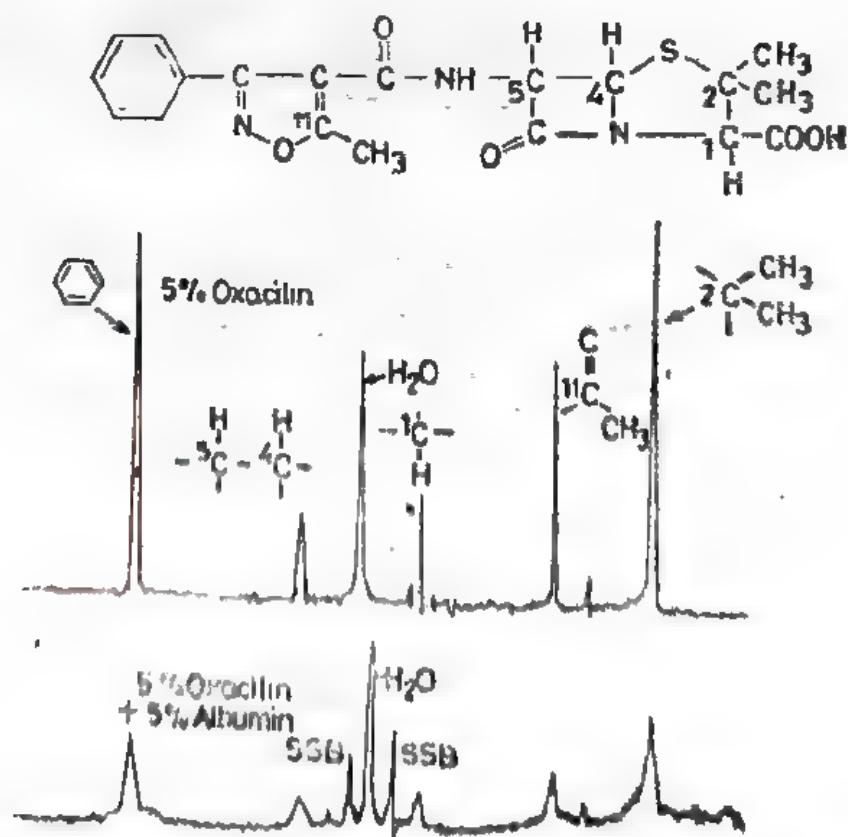


Fig. 8.1: Spectrul RMN al oxacilinei cu și fără albumină (după NAEGELE [cit. 46]).

strează lipsa interacțiunilor hidrofobe. În favoarea interacțiunilor electrostatice pledează faptul că ionii de calciu deplasează sisomicina de pe albumine. Acest efect contribuie la acțiunea sa promptă, intensă și relativ scurtă, care impune administrarea sisomicinei i.m. tot la 8 ore.

Locurile de legare pe proteinele plasmatiche nu prezintă o specificitate avansată astfel că, o mare varietate de compuși care posedă un grup cationic, anionic sau proprietăți hidrofobe analoge, indiferent de specificul acțiunii biologice pot manifesta afinități asemănătoare și pot intra în competiție pentru aceleași locuri de legare [3]. Competiția decurge între substanțele medicamentoase dar și între acestea și compuși endogeni sau chiar cu substanțe inerte. Deplasarea formei libere de pe proteine conduce la creșterea disponibilității substanței respective pentru metabolizare și epurare, implicit la intensificarea efectului biologic și a riscurilor. Acest proces ridică o seamă de probleme în cazul asocierilor care sînt în centrul preocupărilor farmacologiei clinice [53].

Majoritatea cercetărilor privind legarea substanțelor medicamentoase s-au abordat pe serumalbumine. Cercetările din ultimul deceniu au luat în considerare și alte componente plasmatiche relevînd importanța lipoproteinelor [5, 9, 25, 41] ca și a hematiilor [51] trombocitelor [25].

Identificarea și caracterizarea altor locuri de legare nespecifice sînt foarte utile pentru cunoașterea complexă a farmacocineticii substanțelor medicamentoase.

### 8.1.2. STABILIZAREA FAȚĂ DE BIOINACTIVARE

Stabilizarea substanțelor medicamentoase față de procesele de bioinactivare reprezintă o problemă de interes major, pentru prelungirea timpului de acțiune al substanțelor medicamentoase, deoarece degradarea biochimică are un rol deosebit în inactivarea și eliminarea acestora.

Realizarea unor substanțe biologice active, metabolic stabile, interesează și din alte puncte de vedere. ARIENS [4] arată că, problema are implicații mai largi cu consecințe importante asupra cercetării substanțelor medicamentoase și evitării unor efecte toxice datorate metaboliților. Astfel, extrapolarea datelor obținute în experimentul pe animale ar putea fi mai certă prin evitarea factorului de eroare datorat individualității metabolice a speciilor, iar ocolirea metaboliților toxici, ca, de exemplu, hidroxilaminele și epoxizii, rezultați prin oxidarea aminelor și a mole-



culelor aromatice, ar constitui un pas important de protejare a organismului față de efectele cancerigene ale acestora.

Optimizarea stabilității față de procesele de bioinactivare presupune cunoașterea moleculei și depistarea grupărilor vulnerabile care urmează a fi modulate. Cele mai comune și mai sensibile reacții de biotransformare sînt hidroliza legăturii ester, amidă, oxidarea grupărilor alcool, carbonil, a heteroatomilor, dezalchilarea oxidativă a alchilaminelor, dezaminarea oxidativă a aminelor, scindarea reductivă a azoderivaților.

Procedeele aplicate pentru stabilizarea metabolică a moleculei, cu rezultate semnificative privind prelungirea timpului de acțiune, sînt protejarea grupărilor vulnerabile și/sau înlocuirea lor cu alte grupări metabolic stabile sau mai puțin sensibile.

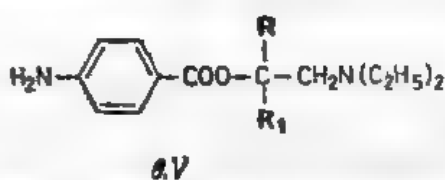
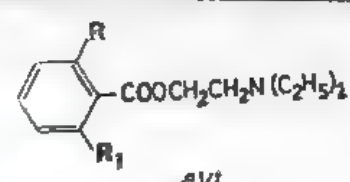
### 8.1.2.1. PROTEJAREA GRUPĂRILOR VULNERABILE

Cel mai frecvent procedeu de protejare a grupărilor vulnerabile: ester, oxidril, amină, constă în introducerea de resturi alchilice proximale, denumit de ARIENS [3] procedeu de împachetare (*packing*) a grupării vulnerabile. Stabilizarea se realizează prin efecte de impedimentare sterică. O stabilizare prea avansată poate conduce la inhibarea reacției enzimaticе, compușii manifestîndu-se ca inhibitori enzimatici (tabelul 8.5). Astfel, acetilcolina (8.IVa), prin beta-metilare, devine mult mai stabilă față de acetilcolinesterază (tabelul 8.5). Efectul retardant al hidrolizei enzimaticе se manifestă diferit la cei doi izomeri ai betametilacetilcolinei (8.IVb; 8.IVc), fiind mai puternic pentru forma D(—) și mai slab pentru forma L(+).

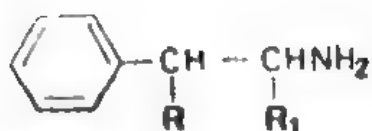
În cazul în care gruparea ester sau amidă este grefată pe un rest aromatic, fiind implicată direct în sistemul dublelor legături conjugate, introducerea de substituenți alchilici adecvați în 2 și/sau 6 poate permite o stabilizare a compusului atît prin deplasările ce rezultă în distribuția sarcinilor cît și prin efectele sterice de impedimentare a enzimei (tabelul 8.5). Abordarea constantei de substituent  $\sigma$  Hammett și a constantei efectului steric Taft în aceste situații permite trasarea proprietăților optime. Un rol deosebit prezintă tipul substituentului și locul substituției. Introducerea de halogeni în poziția 2 și/sau 6 poate conduce la sensibilizarea grupării ester față de hidroliza enzimatică prin efectele electronice inductive atrăgătoare ale halogenului (+1) care depășesc efectele sale electromere (—E). Introducerea de resturi metil în poziția 3 și/sau 4; 3 și/sau 5 nu afectează, într-o măsură semnificativă, reactivitatea funcției ester.

Tabelul 8.3

Efectele procedenului de împachetare asupra hidrolizei enzimatice a unor esteri biologici activi (adaptat după ARIENS [3]).

Nr.	Substanța medicamentoasă	Natura enzimei Rata relativă a hidrolizei %		
8.IV	$\text{CH}_3\text{COO}-\underset{\text{R}}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\overset{+}{\text{N}}(\text{CH}_3)_3$	R	acetilcolinesteraza	
8.IVa	acetilcolina	H	100	
8.IVb	L(+)-acetil-β-metilcolina	CH <sub>3</sub>	54,5	
8.IVc	D(-)-acetil-β-metilcolina	CH <sub>3</sub>	0	
8.V		R	R <sub>1</sub>	ser uman
8.Va	procaina	H	H	5,00
8.Vb	β-metilprocaina	H	CH <sub>3</sub>	15
8.Vc	β-dimetilprocaina	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	0
8.VI		R	R <sub>1</sub>	ser de cal
8.VIa	benzoat de dietilaminoetanol	H	H	100
8.VIb	2-metil benzoat de dietilaminoetanol	H	CH <sub>3</sub>	65
8.VIc	2,6-dimetil benzoat de dietilaminoetanol	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	0

Procedeul împachetării s-a utilizat, de asemenea, pentru protejarea față de oxidare a grupării oxidril (cap. 6.2.2) și a grupării aminice. Astfel, feniletilamina (8.VIIa) cu activitate slabă de stimulare a sistemului nervos central (SNC), prin introducerea grupării metil la C-alfa trece în amfetamină (8.VIIb), cu activitate puternică [3]. Rezultatele sînt comparabile cu cele obținute prin administrarea feniletilaminei cu inhibitori ai monoaminooxidazei (MAO), cînd acțiunea feniletilaminei crește, dovedindu-se astfel rolul protector al substituției de la C-alfa. Introducerea restului metil pe atomul de carbon de care se leagă



a)  $R = R_1 = H$

b)  $R = CH_3$   $R_1 = H$

c)  $R = H$   $R_1 = CH_3$

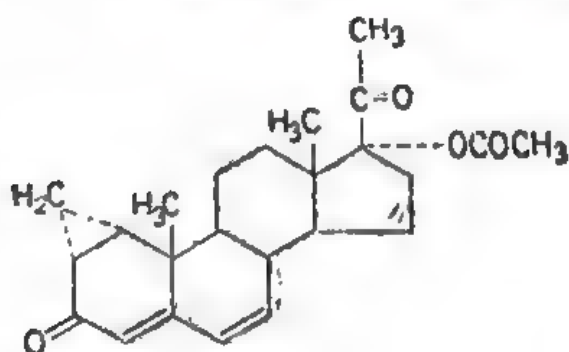
8 VII

gruparea aminică duce la fenilisopropilamina (8.VIIc) cu activitate inhibitoare asupra MAO.

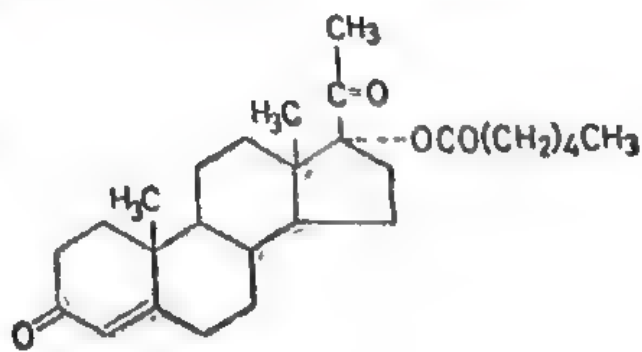
Pe lângă procedeul „împachetării”, protejarea grupării vulnerabile se poate realiza prin mascare. Obişnuit, se supun mascării grupările oxidril, carboxil, prin esterificare sau eterificare. Dependent de condițiile structurale și de efectele electronice ale partenerilor, gruparea ester sau eter, care rezultă prin derivatizare, poate fi bioreversibilă sau bioireversibilă.

Derivații bioreversibili, cu activitate prelungită, se promovează, în special, când gruparea vulnerabilă, care se supune mascării, face parte din entitatea bioactivă a substanței medicamentoase. Ei se obțin după principiile prezentate la cap. 8.2.

Derivații bioireversibili (analogi) se abordează în majoritatea cazurilor pentru protejarea grupărilor vulnerabile care nu aparțin entității bioactive sau nu participă la activitatea acesteia. Ei sînt activi ca atare, nefiind condiționați de procesul bioreversibilității. Exemple de derivați a căror grupări vulnerabile sînt mascate bioireversibil se întîlnesc între esterii alcoolilor terțieri bioactivi sau a acizilor bioactivi cu catena substituită la C-alfa cu resturi ramificate (acidul pivalic, fenil-alfa-izopropilacetic, fenil-alfa-terț-butilacetic, adamantan-1-carbonic) sau acizi aromatici 2,6-dialchil substituiți. Astfel, în cadrul steroidelor, esterificarea grupării oxidril terțiar de la C<sub>17</sub>-alfa din molecula ciproteronei și 17-alfa-hidroxi-progesteronei conduce la derivați stabili care acționează ca atare. Bioireversibilitatea s-a confirmat prin investigații efectuate pe molecule marcate de 2-<sup>3</sup>H-17-alfa-acetat de ciproteronă (8.VIII) [26] și 4-<sup>14</sup>C-17-alfa-caproat de hidroxiprogesteronă (8.IX) [28].



8.VIII



8.IX



Gruparea ester în aceste cazuri prezintă și un rol protector prin efect de „împachetare” față de grupul cetonic, metabolic sensibil, din poziția 20, deosebit de important pentru manifestarea acțiunii biologice [49].

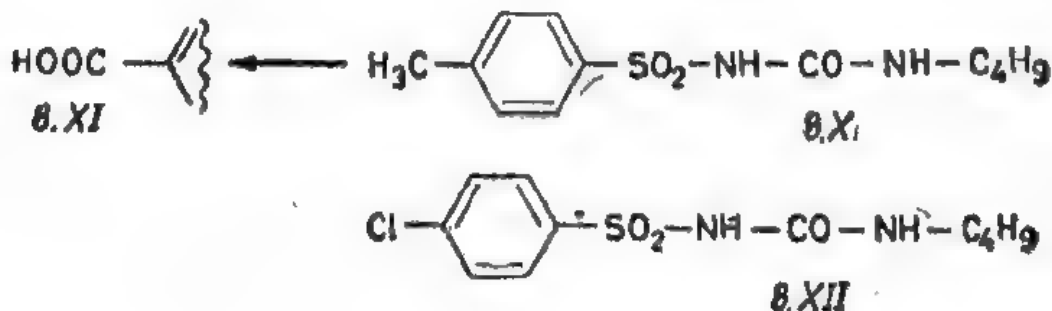
#### 8.1.2.2. ELIMINAREA ȘI/SAU ÎNLOCUIREA GRUPĂRILOR VULNERABILE

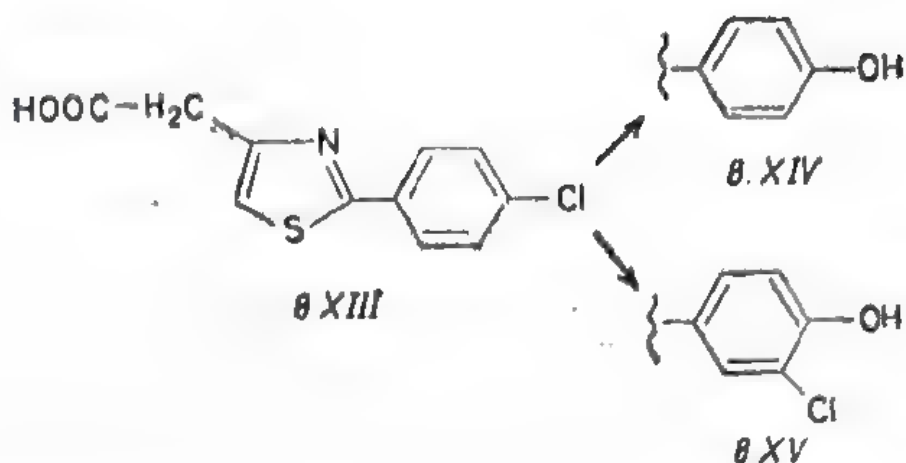
Această cale este posibilă numai când grupările vulnerabile nu participă la entitatea bioactivă având doar un rol biocinetic.

Astfel legătura se poate substitui cu amidă, mai puțin sensibilă la degradare [3]. Amida introduce însă posibilitatea formării legăturilor de hidrogen între hidrogenul azotului amidic și oxigenul carbonilic, care nu este întotdeauna compatibilă cu activitatea substanței părinte. Analogul amidic al acetilcolinei este practic lipsit de activitate. În cazul procainei, virajul la amidă a fost util, cel puțin, în ceea ce privește acțiunea anti-aritmică prelungită [3].

Introducerea clorului în locul grupărilor metil de pe nucleul aromatic sau direct pe nucleul aromatic, în vederea protejării acestora de oxidare este o metodă utilizată larg în *design*-ul medicamentelor cu activitate prelungită. Astfel, tolbutamida (8.X), antidiabetic, se metabolizează rapid la nivelul grupării metil trecând prin alcool la aldehydă și acid (8.XI). Prin introducerea clorului [56] se obține clorpropamida (8.XII) mult mai stabilă.

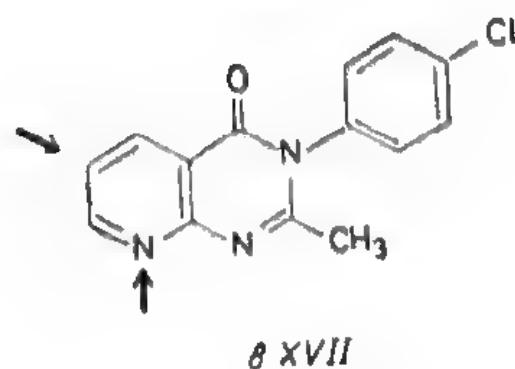
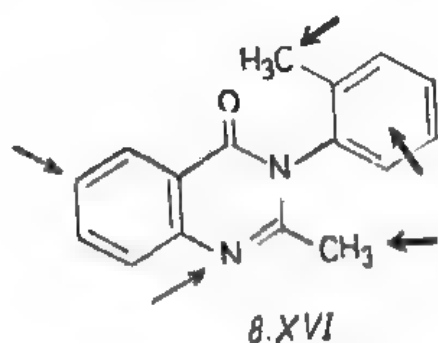
Cercetări recente au relevat faptul că, în unele cazuri, introducerea halogenului nu conferă o stabilitate prea avansată [38]. Halogenul poate suferi procese de biotransformare fiind înlocuit cu gruparea oxidril sau chiar deplasat pe nucleu în vecinătatea poziției anterioare care se hidroxilează. Aceasta denotă că, metoda halogenării nu se pretează la o generalizare prea largă [38]. Astfel, acidul fenclozinic (8.XIII) se metabolizează în derivatul fenolic (8.XIV) și o-clorfenolic (8.XV). În aceste cazuri, clorurarea poate fi aplicată pentru protecția restului aromatic, dacă metabolizarea moleculei se deplasează spre alte centre vulne-





rabile. Aceste centre, existente sau introduse în moleculă, nu trebuie să altereze entitatea bioactivă. Necesitatea unui număr mai mare de modulări implică mai multe capcane, motiv pentru care sînt puține realizări. Un exemplu pozitiv este oferit de modularea metaqualonei (8.XVI), din molecula căreia s-a înlăturat un rest metil; s-a introdus clorul pe restul fenil și s-a înlocuit nucleul benzenic, din sistemul heterociclic, cu piridina. (8.XVII). Metabolizarea este astfel deplasată spre heteroatomul piridinei care trece cu ușurință la  $\text{N} \rightarrow$  oxid fără a altera acțiunea. Din contră, activitatea crește de șase ori [38].

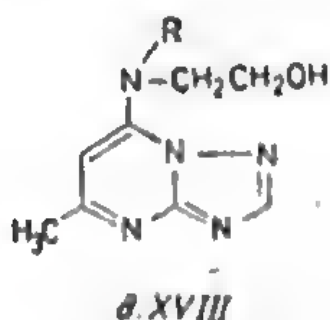
O metodă cu rezultate bune pentru prelungirea activității este oferită de înlocuirea resturilor scurte, normale ale alchilaminelor, alcoxizilor, cu resturi lungi sau, mai ales, cu resturi ramificate care oferă analogilor o stabilitate mai mare față de



fenomenul de dezalchilare. Astfel, prin înlocuirea restului etil din molecula-trapidilului (8.XVIIIa) cu un rest heptil (8.XVIIIb), activitatea crește de 6–10 ori [38].

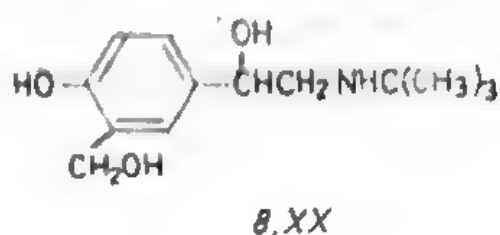
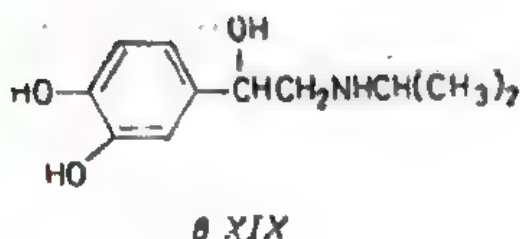
În cazul catenelor ramificate, stabilitatea crește cu ramificarea, restul terț-butil fiind mai eficient decât restul izopropil. Izoprenalina (8.XIX) prezintă o activitate mai scurtă decât salbutamolul (8.XX) la care, în plus, s-a înlocuit o funcție fenolică printr-un rest alcoolic [38].

Cercetările comparative asupra relațiilor structură-biotransformare, efectuate în cadrul unor serii de compuși înrudiți oferă în prezent noi direcții de abordare în prospectarea substanțelor medicamentoase.



a)  $R = \text{CH}_2\text{CH}_3$

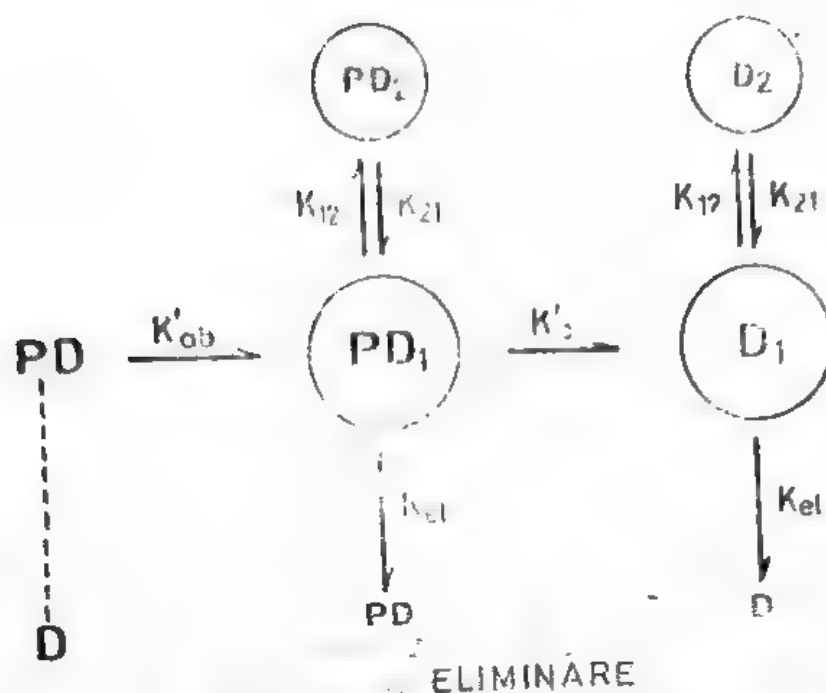
b)  $R = (\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$



## 8.2. DERIVAȚI BIOREVERSIBILI (*Prodrug-uri*)

Spre deosebire de *design*-ul derivaților de tip *prodrug* cu bioreversibilitate rapidă, programate pentru optimizarea biodisponibilității sistemice sau la locul țintă, în cazul *prodrug*-urilor cu activitate prelungită problema se complică prin coexistența *prodrug*-ului intact și a compusului bioactiv, datorită bioreversibilității treptate, lente. Procesele care au loc sînt ilustrate în schema următoare :





Schema 8.1 : Farmacocinetica derivaților bioreversibili cu activitate prelungită (după NOTARI [37]).

Din schemă se observă că modularea moleculei substanței medicamentoase (D) ca *prodrug* (PD) se poate efectua dacă se au în vedere, pe lângă procesele de absorbție și de conversie, pierderile care au loc prin procesele de distribuție și eliminare, proprii *prodrug*-ului intact, cât și efectele secundare și adverse pe care acesta le manifestă.

Optimizarea duratei de acțiune a substanțelor medicamentoase sub forma derivaților de tip *prodrug* utilizează aceleași procedee ca și în cazul *prodrug*-urilor cu bioreversibilitate rapidă (cap. 2.2). Deosebirea constă în faptul că, proentitățile introduse pentru derivatizarea entităților bioactive sau a grupărilor folosite pentru dirijarea procesului de conversie trebuie alese, în așa fel, ca, prin efectele lor electronice și/sau sterice, să conducă la reducerea vitezei de conversie a PD la compusul bioactiv (D).

Condiția majoră constă în programarea conversiei de așa manieră încât să se asigure permanent compusul părinte în concentrația minimă eficientă. Derivatul bioreversibil care nu realizează concentrația minimă eficientă rămâne inactiv.

Concentrația sanguină a substanței medicamentoase active, asigurată prin conversia *prodrug*-ului, poate fi trasată aplicând analiza compartimentală. Astfel pentru cazul cel mai simplificat, în care PD se absoarbe rapid, iar eliminarea sa este neglijabilă, concentrația sanguină a substanței părinte (cedate) se

poate aprecia pe baza ecuației modelului deschis monocompartmentat (81).

$$[D] = \frac{[PD]_0 K_H}{K_E - K_H} (e^{-K_H t} - e^{-K_E t}) \quad \text{ec. 8.1}$$

în care:  $[D]$  = concentrația substanței medicamentoase părinte

$[PD]_0$  = cantitatea de  $PD$  în organism divizată de volumul de distribuție

$K_H$  = constanta aparentă a conversiei de ordinul I

$K_E$  = constanta vitezei pentru eliminarea compusului părinte de ordinul I.

$t$  = timpul

În aceste condiții, în care predomină cinetica de ordinul I, simularea realității biologice privind influența dozei administrate intravenos și a cineticii conversiei  $PD$  asupra concentrației sanguine a substanței medicamentoase active, care rezultă după conversie, este prezentată în fig. 8.2.

Reprezentarea grafică ilustrează cinci cazuri ipotetice: A, B, C, D, E, pentru care s-au presupus următorii parametri:

Concentrația  $PD$ , administrat intravenos = 100 unități/ml, pentru cazurile A, B, C, D și de 5 ori mai mare (500 unități/ml) pentru cazul E.  $T/2$  al conversiei pentru: A → ∞ ore; B: 0,5 ore; C: 1,15 ore; D: 6,9 ore și E: 6,9 ore.

$T/2$  al eliminării substanței părinte 2,4 ore.

Concentrația minimă eficientă 20 unități/ml.

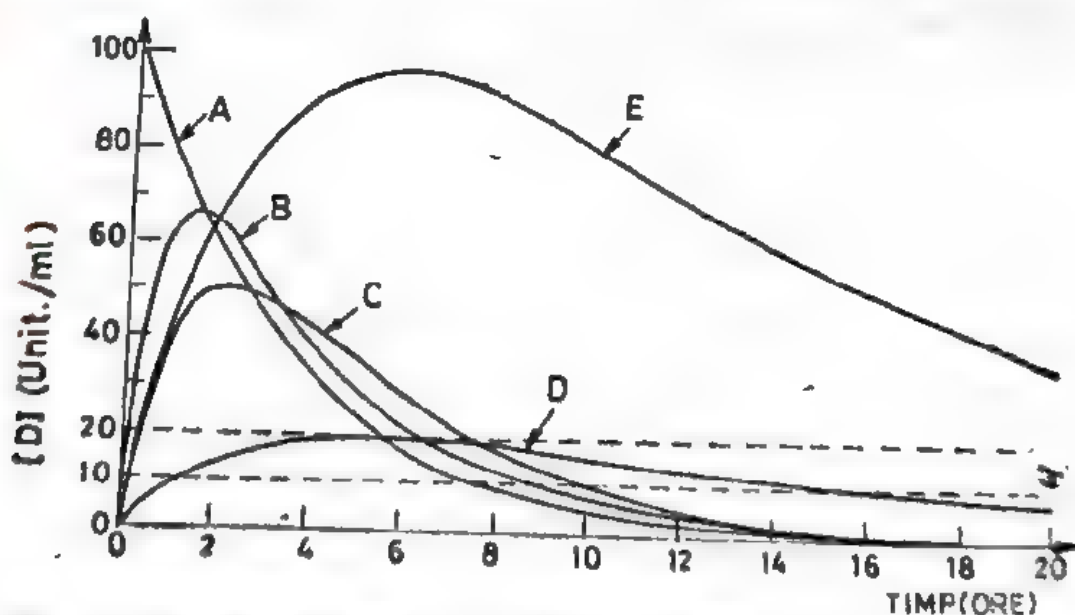


Fig. 8.2: Influența dozei și cineticii conversiei *prodrug*-ului asupra concentrației substanței părinte în condițiile unui model deschis monocompartmentat pentru 5 cazuri ipotetice (după MOROZOWICH și colab. [34]).

Se observă că, pentru cazurile *B*, *C*, *D*, concentrația sanguină a substanței părinte, eliberată prin conversie, prezintă valori de vîrf, progresiv mai mici decît pentru cazul *A*, dar mai mari pentru o perioadă mai lungă de timp. Concentrația minimă eficientă se realizează în cazurile *A*, *B*, *C*, dar nu este atinsă de curba *D* cu  $T/2$  de 6,9 ore. Prin creșterea dozei de 5 ori (curba *E*), este posibil să se atingă nivelul concentrației inițiale a substanței părinte (curba *A*) pe o durată mai mare. Printr-o selecție judicioasă a vitezei conversiei și a dozei, se pot trasa parametri ideali pentru derivatul bioreversibil cu activitate prelungită.

Cazul ipotetic prezentat cuprinde mari simplificări. În majoritatea cazurilor însă, prin coexistența PD cu substanța părinte, PD se pierde parțial intact, prin eliminare sau metabolizare pe alte căi. În această situație, raportul între constanta vitezei de conversie  $K_{H(PD)}$  și de eliminare  $K_{E(PD)}$  a *prodrug*-ului dobîndește o importanță deosebită. Procentul substanței medicamentoase părinte eliberate prin conversie este dat de relația (8.2).

$$\% [D] = \frac{K_{H(PD)} \cdot 100}{K_{E(PD)} + K_{H(PD)}} \quad \text{ec. 8.2}$$

Variația procentului de substanță părinte eliberată prin conversie, dependentă de viteza conversiei *prodrug*-ului și viteza pierderii acestuia din sistem [ $K_{E(PD)}$ ], este ilustrată în figura 8.3.

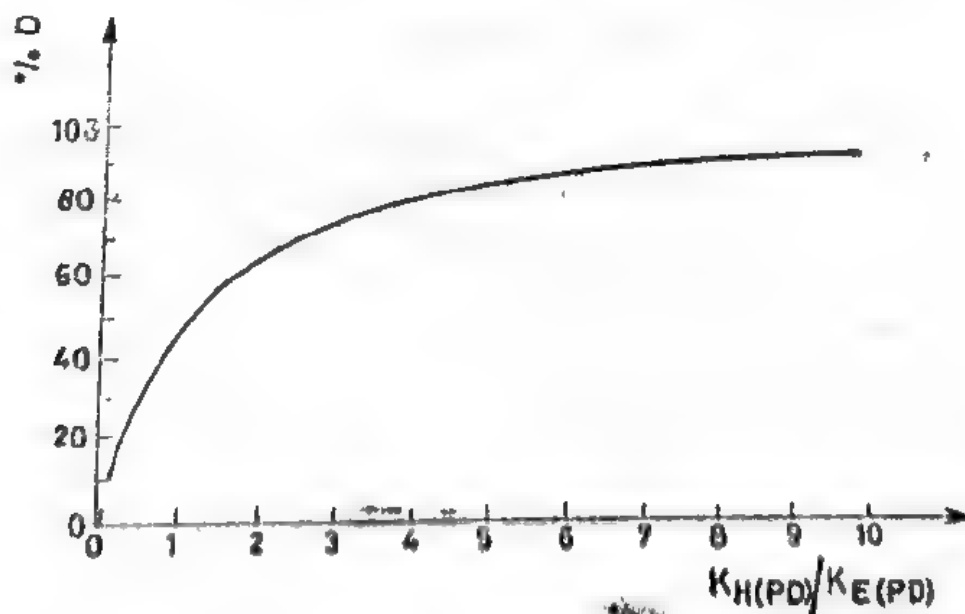


Fig. 8.3: Dependența procentului substanței părinte eliberate prin conversia *prodrug*-ului de raportul  $K_{H(PD)}/K_{E(PD)}$  (după MOROZOWICH și colab. [34]).



Reprezentarea grafică din fig. 8.3 ilustrează că, procentul substanței active cedate din  $PD$  scade rapid, pe măsură ce raportul  $K_{H(PD)}/K_{E(PD)}$  devine mai mic decât 2. Pentru o valoare de 90%, raportul  $K_{H(PD)}/K_{E(PD)}$  trebuie să fie mai mare decât 9. Cu cât conversia este mai înceată, eliminarea  $PD$  intact crește. Prin ajustarea constantelor de viteză privind cinetica conversiei și a eliminării derivatului bioreversibil se poate realiza un *prodrug* ideal. Din punct de vedere teoretic, *design*-ul substanțelor medicamentoase deține un set de constante optime, ideale, pentru prospectarea *prodrug*-urilor. Se pot calcula apriori constantele ideale pentru prelungirea duratei oricărei substanțe medicamentoase. Realizarea acestor parametri ideali este o problemă foarte dificilă bazată pe modularea structurii chimice. Ea este posibilă numai prin cunoașterea caracteristicilor funcțiilor care urmează a fi modulate și a efectelor electronice, sterice și de solvatare ale substituenților introduși în proentitate sau pe grupările implicate în conversie.

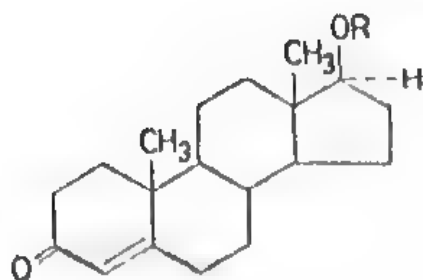
Contribuțiile substituenților la distribuția sarcinilor, la configurația sterică și hidrofobicitatea moleculei sînt cunoscute. Sarcina sinteticianului este de-a le utiliza judicios și a găsi cele mai economice metode chimice de sinteză pentru realizarea moleculei optime.





*Prodrug*-uri cu activitate prelungită au fost realizate pînă în prezent prin metodele clasice, abordîndu-se esterificarea, etericificarea, acetalizarea, amidarea funcțiilor polare: oxidril, carboxil, amină.

### 8.2.1. ESTERI

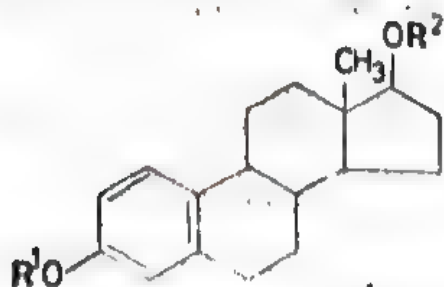
*Prodrug*-urile de tip ester, cu activitate prelungită, se caracterizează prin prezența resturilor acilante sau alcoolice cu efecte electronice reduse sau neglijabile (alchili lungi) și/sau efecte sterice de impedimentare moderată asupra conversiei, deoarece o impedimentare avansată conduce la esteri inactivi. Cercetări ample au fost efectuate în seria esterilor steroidici utilizînd variate modalități de acilare. Așa după cum s-a menționat la cap. 8.1.2.1., în cadrul esterilor steroidici, bioreversibilitatea este puternic dependentă de natura alcoolului esterificabil (primar, secundar sau terțiar), de poziția sa în moleculă și de resturile acilante introduse. Esterii alcoolilor terțieri steroidici la  $C_{17}$ -alfa sînt bioireversibili (8.VIII; 8.IX) (cap. 8.1.2.1.).

Esterii testosteronei (8.XXI) și a estradiolului (8.XXII) obținuți la nivelul grupării alcoolice secundare de la  $C_{17}$ -beta,



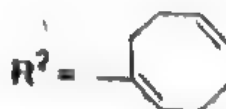
- a  $R = -H$   
 b  $R = -COCH_2CH_2-$    
 c  $R = -COC_6H_{13}$   
 d  $R = -COC_9H_{19}$   
 e  $R = -COC_{10}H_{21}$   
 f  $R = -CO(CH_2)_8CH=CH_2$   
 g  $R = -COCH_2COC_9H_{19}$   
 h  $R = -COCH_2CH_2-$    
 i.  $R = -COC_2H_5$   
 j.  $R = -COCH_2CH_2-$    $OC_7H_{15}$   
 k.  $R = -COC_6H_{11}$   
 l.  $R = -COC_{15}H_{31}$   
 m.  $R = -COCH_2-$    
 n  $R = -COC(CH_3)_3$   
 o.  $R = -COCH(CH_3)_2$   
 p.  $R = -COCH_2CH(CH_3)_2$

B XXI



$R^1 = R^2 = -H$

$R^1 = -COC_6H_5$



B XXII

dependent de natura restului acilant, pot fi activi (bioreversibili) sau inactivi (ireversibili). Activitatea lor este condiționată de bioreversibilitate deoarece funcția oxidril de la C<sub>17</sub>-beta este esențială în cadrul entității bioactive a moleculei [3].

Studiile efectuate pe esterii testosteronului privind prelungirea activității și a vitezei de hidroliză au relevat efectul favorabil al resturilor acilante lungi, cuprinse între C<sub>4</sub>—C<sub>16</sub>. Rezultate optime s-au obținut pentru lungimea catenelor de C<sub>9</sub>—C<sub>11</sub> [51].

Astfel, enantatul (8.XXIc), decanoatul (8.XXIId), undecanoatul (8.XXIe) și mai ales undecilenatul (8.XXIf) prezintă o durată de acțiune, apreciabilă, (fig. 8.4).

În seria esterilor testosteronului cu acizi aralchilici și aliciclici eficiența maximă s-a înregistrat pentru fenilpropionat (8.XXIh) și β-ciclopentilpropionat (cipionat) (8.XXIb) care se comportă identic [10]. În seria beta-ceto-esterilor testosteronului, o prelungire avansată a manifestat decanoilacetatul (8.XXIg) [51].

Cercetările abordate de DICZFALUSY [11, 12], în cadrul esterilor p-alcozifenilpropionici ai steroidelor (8.XXIII), au prezentat un model ideal de corelare a duratei cu lungimea catenei [49]. Activitatea p-heptoxifenil propionatului de testosteronă s-a dovedit superioară fenilpropionatului avînd o durată de 90 de zile.

Rezultate similare s-au obținut pe 19-nortestosteronă (nandrolonă) (8.XXIVa), prin introducerea acelorași tipuri de resturi acilante [51]. Astfel, se remarcă prelungirea acțiunii decanoatului (8.XXIVb), fenilpropionatului (8.XXIVc), p-heptoxi-fenil-

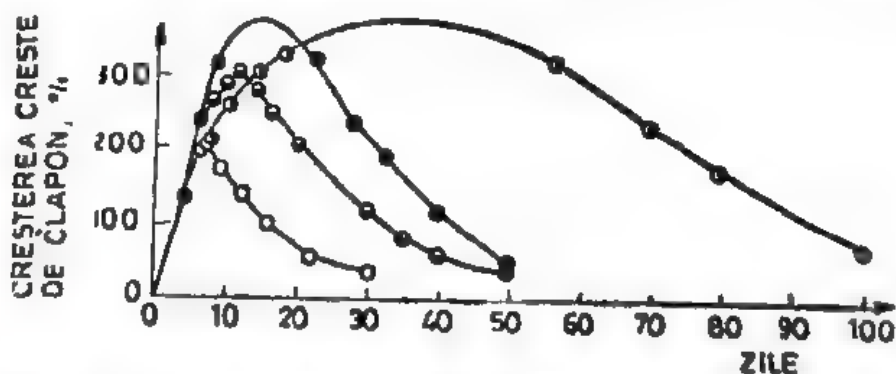
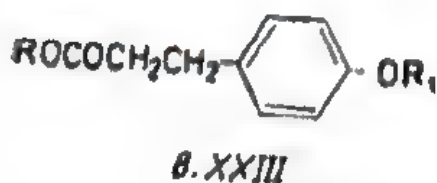


Fig. 8.4: Prelungirea activității testosteronului prin esterificare, apreciată pe baza testului creșterii de clitoris (după MEIER și TSHOPP [cit. 51]): ○ propionat; ◐ izobutirat; ● valerianat; ◐ undecilenat



R = rest de testosteronă,  
cortizonă, 17-β-estradiol  
progesteronă, 19-nor-testosteronă  
R<sub>1</sub> = alchili (C<sub>1</sub>—C<sub>17</sub>)

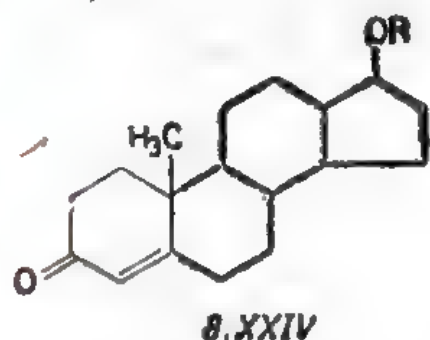


propionatului (8.XXIVd), dintre care decanoatul de nandrolonă (decadurabolin) este cel mai apreciat în clinică, avînd o durată de aproximativ o lună.

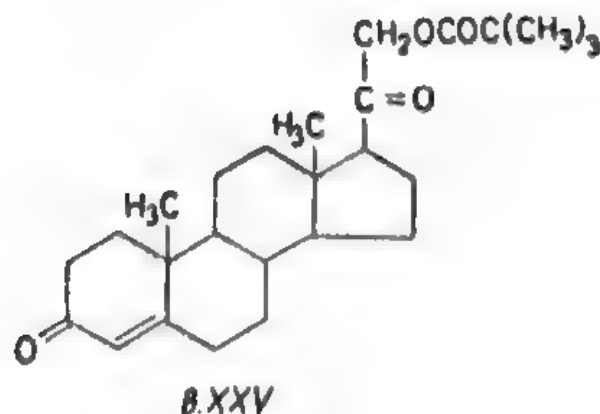
Studiile lui RAPALA și colab. [39] asupra 17-beta-adamantoatului de 19-nortestosteronă (8.XXIVe) relevă o separare netă între efectul miotropic și androgenic. Această dicotomie s-a atribuit faptului că esterul ar acționa intact spre deosebire de 17-beta-decanoatul de nandrolonă (8.XXIVb), care se scindează. Bioreversibilitatea se explică prin efectele sterice puternice ale restului adamantoil. La fel se comportă și restul pivaloil, introdus la nivelul grupării alcoolice secundare din poziția C<sub>17</sub>-beta a testosteronei (8.XXIn), care este chiar inactiv.

Esterii corticosteroizilor se realizează cu predilecție la oxidrilul primar de la C<sub>21</sub> [3]. Hidroliza lor este dependentă numai de natura restului acilant nefiind limitată de natura funcției alcoolice. Activitatea este cu atît mai prelungită cu cît restul acilant implică efecte sterice mai puternice, iar esterul este mai lipofil. Astfel, 21-pivalatul de desoxicorticosteronă (8.XXV), după o singură administrare, își menține acțiunea biologică peste o lună [2].

Bioreversibilitatea variată a esterilor steroidici, dependentă, în primul rînd, de natura și configurația grupării alcoolice gre-



	R
a	H
b	CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> CH <sub>3</sub>
c	CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
d	CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OC <sub>7</sub> H <sub>15</sub> (p)
e	



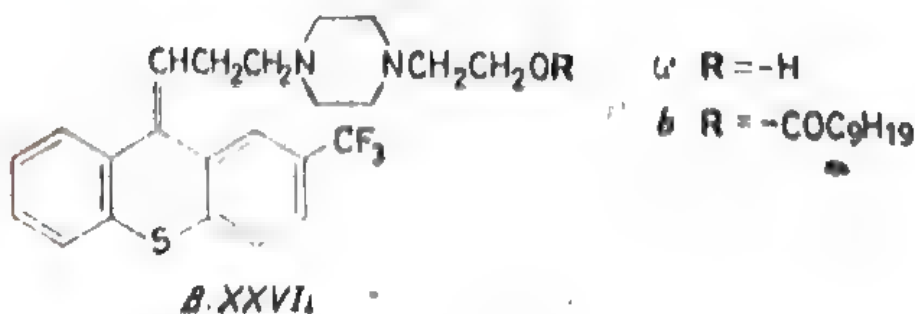
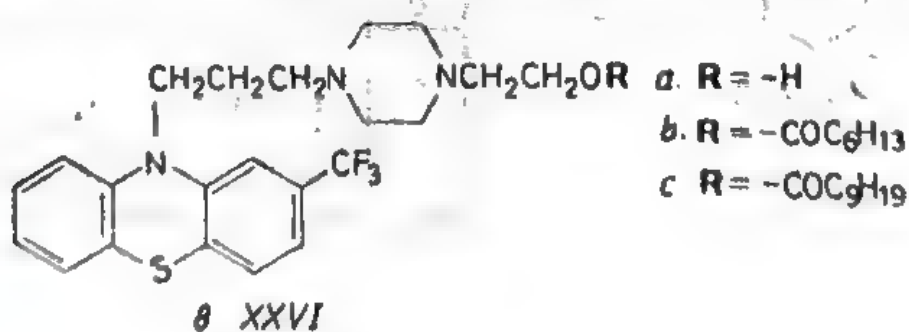
fate pe sistemul 1,2-ciclopentenoperhidrofenantrenic, a condus la unele dileme. S-a discutat mult oportunitatea clasificării lor în cadrul *prodrug*-urilor cât și posibilitatea aprecierii modului de acțiune a esterului intact sau scindat.

În privința clasificării considerăm că esterii steroidici nu aparțin global unui anumit tip de derivați. Dependent de reactivitatea lor față de scindarea enzimatică, ei se comportă ca un analog, activ prin el însuși (8.IX), ca un *prodrug*, activ după scindare (esterii testosteronei cu catene lungi normale) sau ca un derivat bioireversibil inactiv (8.XXIIn).

Problema este dificilă întrucât determinarea conversiei implică o serie de capcane. SINKULA [49], într-un referat recent, apreciază că incertitudinile privind determinarea conversiei esterilor steroidici se datorează metodologiilor aplicate și anume: testarea activității biologice pe țesuturi implicate intim în activitatea steroidelor naturale (creasta de cocoș, veziculele seminale, prostată) poate fi alterată de efectele acestora. Extrapolarea datelor conversiei biochimice de la animale la om este necorespunzătoare, întrucât s-a dovedit că ea decurge cu viteze diferite, dependent de specie și de timpul determinării [55].

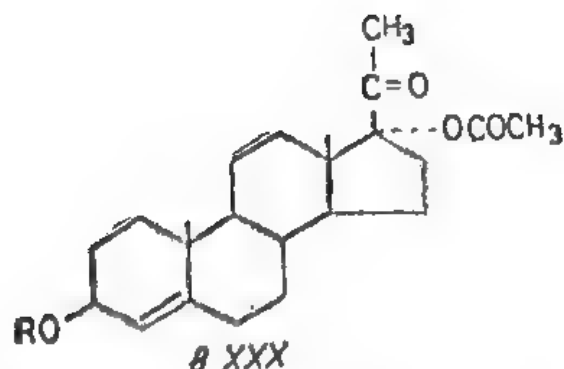
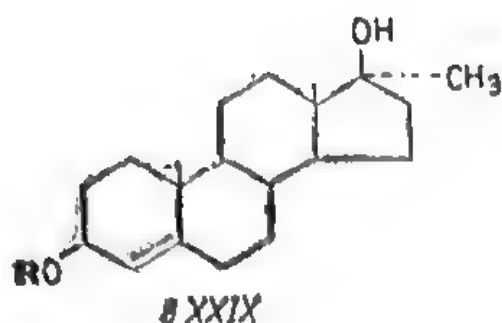
Soluționarea acestei probleme necesită studii aprofundate, abordarea unor metode de mare finețe pentru evaluarea *PD* alături de substanța medicamentoasă; aprofundarea cineticii enzimatică și a cunoașterii enzimelor specifice pentru conversie; aplicarea pe scară largă a analizei farmacocinetice utilizând molecule marcate.

În cadrul esterilor neuroleptici cu activitate prelungită, a fost dovedită scindarea, în organism, la neurolepticul părinte [51]



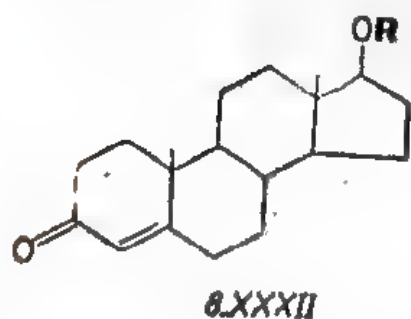
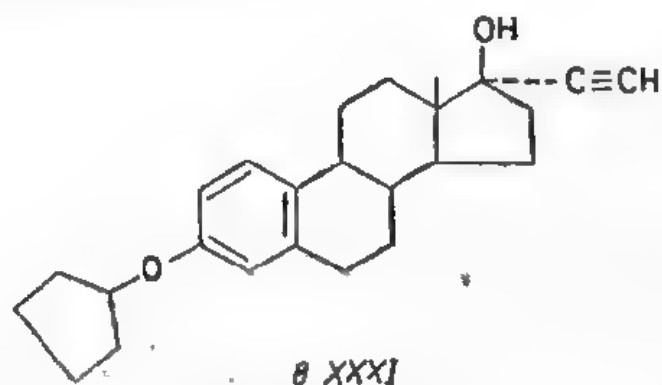




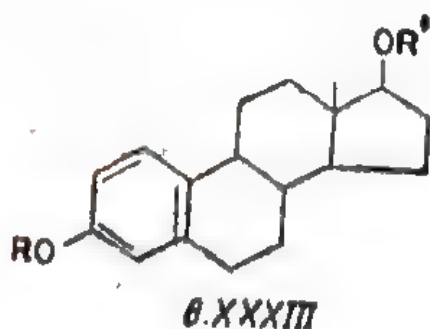


lui 3-ciclopentiloxietinilestradiolului (8.XXXI) [33]. Eterul estrogenic se păstrează câteva luni. Nu s-a stabilit dacă acest compus este un *prodrug* sau un analog [34]. De asemenea, nu s-a stabilit dacă eterii testosteronei corespunzători formulei XXXII se hidrolizează la compusul părinte [31].

Cercetările din ultimii ani au relevat proprietățile favorabile ale câtorva eteri-esteri (8.XXXIIIa, b) cu activitate prelungită și toxicitate redusă [23].



R = alchili: (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)  
 CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>-  
 HOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-  
 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>-  
 CH<sub>2</sub>=CH-CH<sub>2</sub>



a) R = COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>



b) R = COC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>



Capacitatea grupărilor cicloalchilice de a modifica profund caracterul farmacocinetic al steroidelor a determinat extinderea cercetărilor asupra unor compuși disteroidici legați printr-o puncte eterică labilă cu proprietăți puternic lipofile [24].

### 8.2.3. ACETALI CICLICI

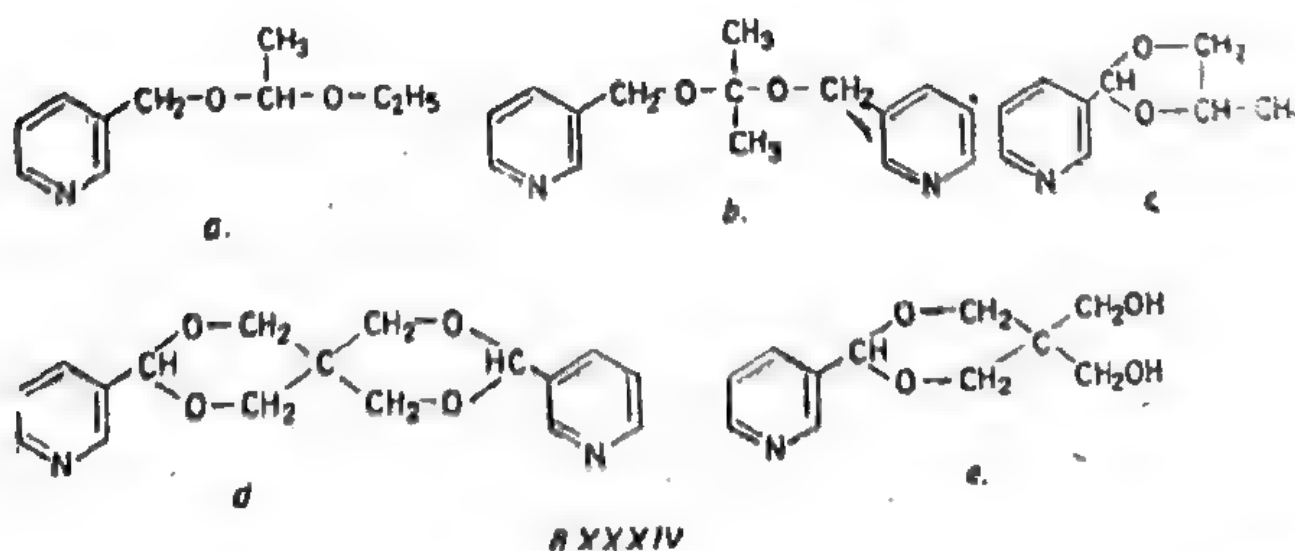
Un succes deosebit în cadrul *prodrug*-urilor cu activitate prelungită s-a înregistrat prin sinteza acetalilor și cetalilor ciclici.

Un exemplu de eliberare prelungită, chimic realizată, este oferit de acetalii aldehidei nicotinic (8.XXXIV) [7].

Activitatea hipolipemiantă a acetalului ciclic obținut cu pentaeritrită (8.XXXIVd) se menține 44 de ore. Acidul nicotinic se formează secvențial prin hidroliza acetalului, urmată de oxidarea aldehidei nicotinic eliberate. O comparație între concentrația sanguină a acidului nicotinic, eliberat după administrarea *prodrug*-ului și a acidului nicotinic, administrat ca atare, în doze echivalente, demonstrează efectul remarcabil al *prodrug*-ului (Fig. 8.5).

Studiul abordat de BONDESSON și colab. [7] asupra acetalilor aldehidei nicotinic evidențiază potențialul *prodrug*-urilor sintetizate prin controlul precis al eliberării și al vitezei de eliberare în organism.

Cu rezultate deosebite s-au înscris cetalii ciclici ai steroidelor fluorurate: triamcinolon, (Kenalog) (8.XXXVa) și fluocinolon (Synalar) (8.XXXVb), obținuți prin condensarea 16-alfahidroxi-prednisolonelor fluorurate respective cu acetona, denumite și ace-



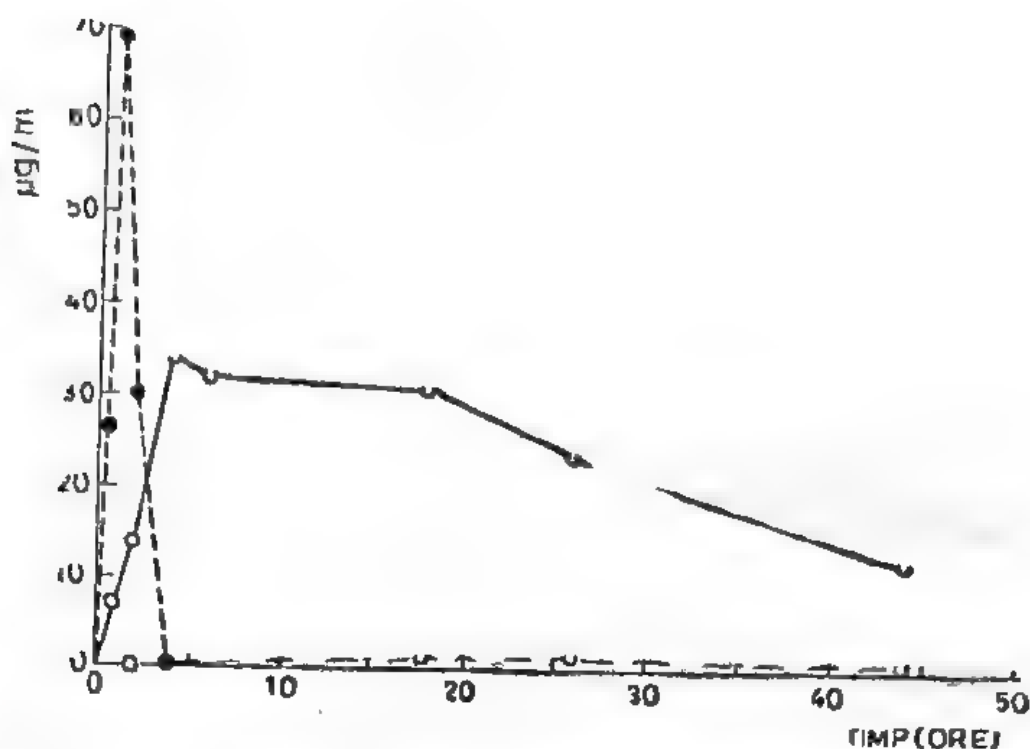
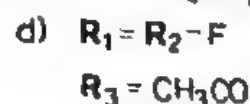
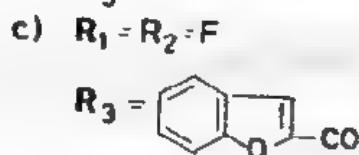
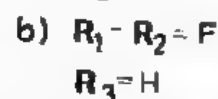
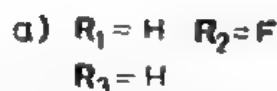
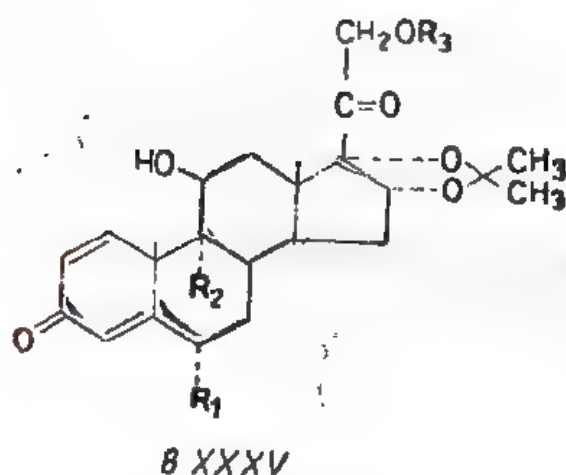


Fig. 8.5: Comparația nivelelor sanguine obținute cu acetalul aldehidei nicotinic (XXXIV) și cu acidul nicotinic (după BONDESSON și colab. [7]). —●—●—●—●— acid nicotinic  
—○—○—○—○— acetalul aldehidei nicotinic



tonide. După administrarea unei doze i.m. prelungirea acțiunii ajunge la o săptămână. Esterificarea acestor acetone la nivelul alcoolului primar de la C<sub>21</sub> conduce la compuși superiori cum sînt 21-benzofuroatul-, (8.XXXVc) și 21-acetatul fluocinolonei (8.XXXVd). Acești derivați au rezultat de fapt prin abordarea mai multor posibilități de modulare în favoarea prelungirii efectului: introducerea grupului cetalic și a esterului care oferă în plus mai multă stabilitate grupării 20 C=O (sensibilă față de bioinactivare) printr-un efect de „împachetare”.



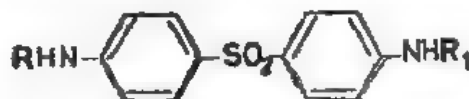
## 8.2.4. AMIDE, AZOMETINE

*Prodrug*-urile obținute prin derivatizarea grupării aminice ca amide sau baze Schiff au fost frecvent utilizate pentru prelungirea activității. În cadrul amidelor, se preferă amide puțin reactive cu scindare lentă. N-benzoilarea PAS-ului (cap. 6.2.2) a condus la rezultate satisfăcătoare. N-benzoil-PAS-ul rezistă la efectele primului pasaj și imprimă totodată un efect prelungit. Cu rezultate superioare s-au manifestat derivații N-acilați ai antimalaricului dapsonă (DDS), (8.XXXVI;  $R=R_1=H$ ). ELSLAGER, într-un referat [13] asupra medicamentelor depozit menționează rezultatele obținute prin mono și diacilarea DDS-ului cu resturi acilante diferite cuprinse între  $C_1-C_{16}$  (tabel 8.6).

Dintre derivații acilați ai DDS-ului, acedapsona (XXXVIII) (DADDs, Hansolar) s-a dovedit cea mai eficientă, prelungind

Tabelul 8.6

Protecția șoarecilor față de infecția cu *Plasmodium berghei* prin administrarea s.c. a sulfonelor acilate într-o singură doză de 400 mg/kg ca suspensie în BBCO (după ELSLAGER [13, 15])

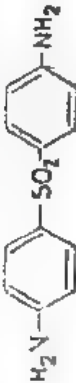
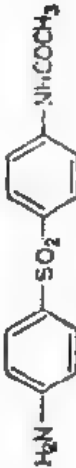

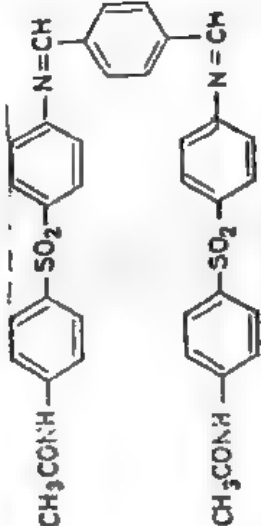
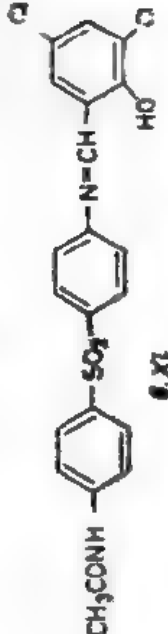


8.XXXVI

R	R <sub>1</sub>	Protecția în săptăm.	Solubilitatea la pH 7, mg/ml
HCO	H	1	0,27
CH <sub>3</sub> CO	H	1-4	0,04
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CO	H	1-4	0,027
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CO	H	4-7	0,01
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> CO	H	7-10	0,0005
HCO	HCO	4-7	0,013
HCO	CH <sub>3</sub> CO	4-7	0,012
CH <sub>3</sub> CO	CH <sub>3</sub> CO	10	0,003
CH <sub>3</sub> CO	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CO	7-10	0,009
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CO	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CO	1-4	0,0035
CH <sub>3</sub> CO	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CO	7-10	0,0001
CH <sub>3</sub> CO	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (OH)CO	1	0,001
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CO	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CO	1-4	0,0001
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CO	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CO	1	0,0001
CH <sub>3</sub> CO	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CO	4-7	0,0001
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> CO	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> CO	1	0,0002
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CO	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> CO	1	0,0002

**Date comparative asupra acțiunii antimalarice, antileproice și metabolismului dapsonel și derivaților săi (după SINKULA și YALKOWSKY [50])**

Tabelul 3.7

Nr.	Denumirea compusului	Structura	Protecția șoarecilor săptămânul		Șobolani			
			Excreția urinară		T/2 zile	nivel ng/ml	nivel metemoglobinei g/100 ml	
			Plasmodium berghel	Mycobacterium leprae				
			% excretat în 30 zile					
8.XXXVI	Dapsonă (DDS)		1	2	57	9	13,8	3,9
8.XXXVII	4'-Sulfanilil-acetamida (MADDS)		3,5	—	50	32	1,3	1,2
8.XXXVIII	Acédapsona (DADDS)		12	8	7	200	0,2	0
8.XXXIX	4',4''-p-Phe-nilen bis (metiliden-imino-p-fenilensulfonil)/bis-acetanilida (PSBA)		5-7	8	40	55	0,4	0,2
8.XL	4'-N-(3,5-diclorosaliciliden)sulfanilil-acetanilida (DSA)		9	8	31	35	0,7	1,0

efectul antimalaric 12 săptămîni [15]. Această prelungire se manifestă numai dacă se administrează i.m. sau s.c. sub formă de suspensie depozit. Pe cale orală este inefficientă. Efectul prelungit al acedapsonei se anulează prin introducerea de halogeni pe nucleul aromatic, probabil datorită efectelor electronice activante asupra legăturii amidice. S-a dovedit că acedapsona, în organism, se scindează lent sub acțiunea deacetilazei trecînd prin monoacetil DDS (MADDS), (8.XXXVII) la DDS (8.XXXVI). Dependența activității pentru DADDS de gradul de deacetilare enzimatică din organism a determinat noi investigații privind obținerea de sulfone cu activitate prelungită care să nu fie dependente de reacția enzimatică și să se scindeze printr-un proces hidrolitic la contactul direct cu țesuturile, deci la locul administrării.

În acest scop s-au sintetizat baze Schiff prin condensare de monoacetil-DDS (MADDS) (8.XXXVII) cu aldehide. Rezultate bune s-au obținut cu aldehida tereftalică [16] prin produsele PSBA (8.XXXIX) și cu aldehida 3,5-diclorosalicilică prin DSA (8.XL) (tabelul 8.7).

Din tabel se observă că PSBA protejează șoarecii de infecția cu Plasmodium berghei, 5—7 săptămîni, iar DSA, 9 săptămîni.

Cercetările au fost extinse și asupra altor baze Schiff [14, 57] cît și asupra biopolimerilor [14].

## 8.2.5. COMPUȘI BIOACTIVI PE SUPORT POLIMER

În cadrul preocupărilor privind prelungirea activității biologice un loc important ocupă abordarea polimerilor biocompatibili ca suport pentru substanțe medicamentoase legate covalent labil, ionic sau coordinativ [48]. Substanța medicamentoasă de pe scheletul macromolecular este cedată treptat în organism, bioreversibilitatea fiind o condiție majoră ca și eliminarea polimerului. Avînd în vedere condiția bioreversibilității și natura legăturilor s-a considerat justificată clasificarea compușilor bioactivi pe suport polimer între *prodrug*-uri. Acești compuși constituie un domeniu deosebit de promițător pentru *design-ul* substanțelor medicamentoase cu activitate prelungită. Ca și în cazul *prodrug*-urilor, legătura între polimer și substanța bioactivă poate fi o legătură de tip: ester, eter, amidă, azometină (bază Schiff) sau legătură ionică (cap. 8.3). Ele se stabilesc dependent de funcțiile susceptibile de a reacționa ale polimerului și de proprietatea compusului bioactiv.



Dintre polimerii biocompatibili foarte mult s-au cercetat polimerii vinilici, copolimerii vinilici și macromoleculele polimere naturale polizaharidice: amidon, dextran, celuloză.

Deși din domeniul compuşilor realizați pe suport de polimeri vinilici s-au înscris numeroase rezultate bune privind prelungirea acțiunii unor antibiotice acestea n-au fost aplicate larg în terapie existînd rezerve față de proprietățile polimerilor, a biocompatibilității lor.

Un interes deosebit prezintă însă macromoleculele polizaharidelor, care, prelucrate (modulate) prin oxidare, eterificare și alte reacții pot fi transformate în polimeri cu grupări reactive capabili de-a reacționa cu substanțele medicamentoase, utilizînd ca agent de condensare *DCCI* (diciclohexilcarbodiimida).

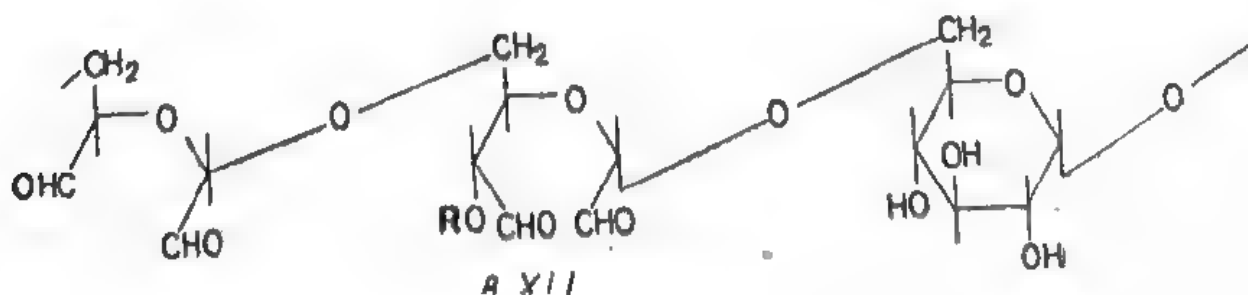
Astfel, prin oxidare cu acid periodic, celuloza, dextranul, amidonul se transformă în: dialdehid-dextran (XLI), dialdehid-celuloză, dialdehid-amidon care reacționează cu substanțele bioactive cu grupări aminice formînd azometine ușor scindabile.

KOROLKOVAS [30], recent, a sintetizat compuși bioactivi din seria sulfamidelor; antimalaricelor: cicloguanil, dapsonă, pirimetamină; schistosomicidelor: 1,4-naftildiamină, amfotalid, și antituberculoaselor: cicloserină, isoniazidă și morfazinamidă prin condensarea lor cu SUMSTAR-190 (dialdehid-amidon), anhidrida acidului poliacrilic și polimetacrilic.

Rezultate bune s-au obținut cu dapsonă, sulfadimetoxină și 1,4-naftildiamina ca *prodrug*-uri cu potențial antimalaric sau schistosomicid.

Prin eterificarea polizaharidelor menționate cu acid monocloracetic se obțin carboximetileteri, susceptibili de a reacționa cu amine bioactive, alcooli bioactivi, formînd amide, respectiv, esteri stabili.

Există numeroase posibilități de prelucrare a polimerilor naturali în suporturi reactive pentru substanțe medicamentoase. Pentru aprofundarea problemelor recomandăm lucrarea *Polimeri biocompatibili și biologic activi* de SIMIONESCU și GORDUZA [48].



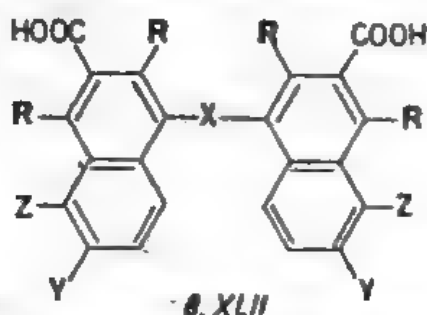
### 8.3. SĂRURI GREU SOLUBILE ȘI REZINAȚI

Reprezintă primele încercări de obținere a preparatelor depozit prin administrarea lor în suspensie sau soluție uleioasă i.m. sau subcutan. Ele se consideră, după unii autori, ca *prodrug-uri* (cap. 2.1.2). Proprietățile fizico-chimice și biochimice care le asigură activitatea prelungită sînt solubilitatea redusă în apă și stabilitatea la pH-ul fiziologic și față de procesele de bioinactivare. Datorită solubilității reduse în mediul ambiant apos al țesutului muscular, ele trec lent în circulația generală, condiția majoră fiind de-a asigura continuu concentrația minimă eficientă. S-au promovat foarte multe săruri greu solubile ale bazelor organice medicamentoase cu acizi organici și invers ale acizilor organici medicamentoși cu baze organice.

Acizii utilizați pentru realizarea sărurilor greu solubile ale aminelor biologic active sînt acizii metilen (tio) bis-naftoici și derivații lor bromurați (tabelul 8.8), dintre care cel mai frecvent se întâlnește acidul pamoic (8.XLIIb). Indesebi, s-au

Tabelul 8.8

Acizii metilen (tio)bis-naftoici



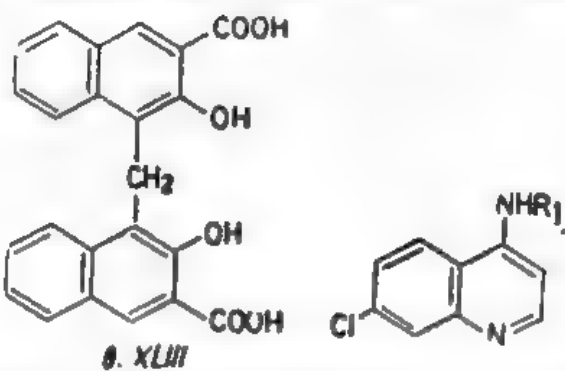
8.XIII Denumirea acidului	X	3R	1R	Y	Z
a 4,4'-metilen-bis(2-naftoic)	CH <sub>2</sub>	H	H	H	H
b 4,4'-metilen-bis(3-hidroxi-2-naftoic) acidul pamoic	CH <sub>2</sub>	OH	H	H	H
c 4,4'-metilen-bis-(1-hidroxi-2-naftoic)	CH <sub>2</sub>	H	OH	H	H
d 4,4'-metilen-bis(7,8-dibrom-3-hidroxi-2-naftoic)	CH <sub>2</sub>	OH	H	Br	Br
e 4,4'-metilen-bis(7-brom-3-hidroxi-2-naftoic)	CH <sub>2</sub>	OH	H	Br	H
f 4,4'-tio-bis(3-hidroxi-2-naftoic)	S	OH	H	H	H
g 4,4'-benziliden-bis(3-hidroxi-2-naftoic)	CH   C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	OH	H	H	H

relevant pamoaii bazelor antimalarice de clorochină (8.XLIIIa), hidroxiclорochină (8.XLIIIb), amodiachină (8.XLIIIc) (tabelul 8.9) cicloguanil (8.XLIV) (tabelul 8.10) și pirimetamină (8.XLV).

Cea mai mare protecție este înregistrată în cazul pamoatului de cicloguanil care depinde însă de specia plasmodiumului, a formei de malarie (tabelul 8.10).

Tabelul 8.9

Protecția oferită de sărurile acidului pamoic cu bazele antimalarice de 4-aminochinolna administrate s.c. ca suspensie în BBCO față de infecția cu *P. berghei* (după ELSLAGER [13])

 <p>8. XLIII</p>			
Nr.	DENUMIREA	R <sub>1</sub>	PLASMODIUM BERGHEI PROTECȚIE SĂPTĂMÎNI
8.XLIII a.	CLOROCHINA	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	2
8.XLIII b.	HIDROXICLOROCHINA	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{N} \begin{array}{l} \nearrow \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \\ \searrow \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \end{array}$	2,5
8.XLIII c.	AMODIACHINA	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \\   \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\   \\ \text{OH} \end{array}$	3

Pamoatul de pirimetamină oferă o protecție de 8 săptămîni [13].

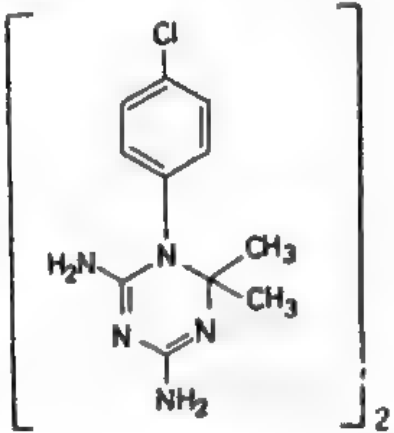
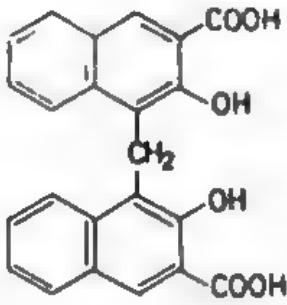
Un alt grup important de substanțe bazice utilizate ca pamoai în aplicații s.c. este grupul antinarcoticelor. Pamoatul de naloxonă (8.XLVI), spre deosebire de naloxona administrată oral, cu un efect de 3—4 ore, prezintă o prelungire de pînă la 72 ore [cit. 51].

În cadrul sărurilor acizilor medicamentoși cu bazele organice menționăm sărurile benzilpenicilinei cu procaina (8.XLVIIa), benzatina (8.XLVIIb), clemizolul (8.XLIIc) (tabelul 8.11).

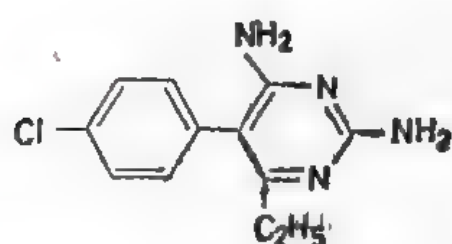
Penicilinele depozit se administrează în suspensii intramusculare care se absorb lent de la locul injecției. Ele se indică



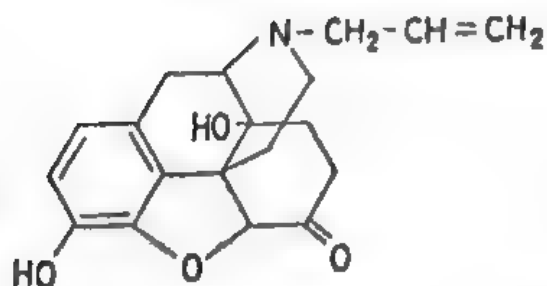
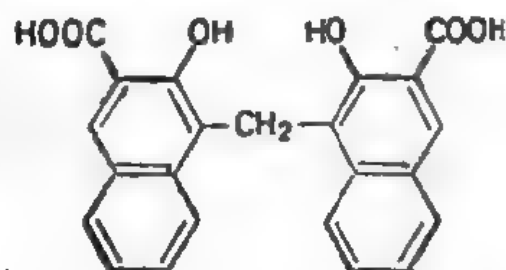
Protecția oferită de pamoatul de cicloguanil față de infecția malarică produsă de diferite specii de Plasmodium (după ELSLAGER [13])

 <p style="text-align: center;">8.XLIV</p>	
	
Specia de Plasmodium	Protecția în luni
P. vivax	6
P. falciparum	4
P. malariae	5

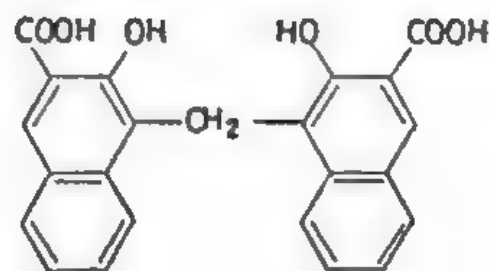
pentru infecții cronice și nu sînt potrivite pentru cele acute. Deși benzatin-penicilina (8.XLVIb) are acțiunea cea mai prelungită, în terapie se preferă clemizol-penicilina (8.XLVIIc) datorită efectelor antialergice ale componentei clemizolice.



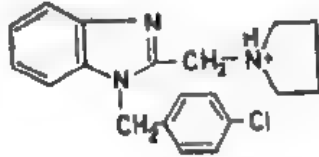
8.XLV



8.XLVI



Timpul de prelungire a activității benzilpenicilinelor sub forma sărurilor greu solubile

$\left[ \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{COHN} \begin{array}{c} \diagup \text{S} \diagdown \\ \diagdown \text{N} \diagup \end{array} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \\ \text{COO}^- \end{array} \right]_n \text{B}^+$				
8.XLVII	Denumirea	n	B	timp
a	Procainpenicilină Efitard	1	$\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	peste 48 ore
b	Benzatinpenicilină Moldamin	2	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NH}_2^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2^+\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	2 săptămâni
c	Clemizolpenicilină Megacilin	1		96 ore

Toate preparatele cu acțiune prelungită de tip săruri greu solubile, administrate i.m. sau subcutan, necesită condiționarea în forme depozit din care sînt cedate treptat, contribuția formulării fiind preponderentă. După unii autori rezolvarea prelungirii activității prin săruri și complecși greu solubili aparține procedeelor farmacotehnice și mai puțin modulării moleculare [3].

Încercările de a obține o medicație prelungită pe cale orală, utilizînd săruri greu solubile în apă, au înregistrat puține rezultate între care: poligalactouronatul de chinidină. Succesele restrînse derivă din faptul că, solubilitatea minimă și stabilitatea maximă se produce în jurul neutralității. Tractul gastrointestinal are însă un spectru larg de pH, de la puternic acid pînă la neutru, alcalin, în care sărurile tind să se disocieze și să se dizolve mai repede [51].

Rezinații reprezintă sărurile substanțelor bioactive cu anioni și cationi care rezultă prin saturarea rășinilor schimbătoare de ioni cu săruri solubile ale unor substanțe medicamentoase bazice sau acide. Rezinații sînt de fapt compuși ionici, legătura salină fiind dovedită prin măsurători potențimetrice. Viteza de disociere a rezinaților scade cu creșterea dimensiunii particulelor de polimer și a cantității de legături reticulare. S-au studiat în special rezinații obținuți cu Amberlit IR 120 și chimio-

terapice: cicloserină, izoinazidă, sulfamide, antimalarice, schistosomicide [30, cit. 48]. Concentrația substanței active în compartimentul central depinde de viteza cedării sale din rășina schimbătoare de ioni și de viteza absorbției principiului activ. Comparativ cu sărurile solubile ale substanțelor medicamentoase, rezinații au o absorbție de 3 ori mai redusă, care poate fi controlată, cedând treptat concentrația minimă eficientă. Ei reprezintă un domeniu de perspectivă pentru prelungirea efectului substanțelor medicamentoase. Se pune însă problema eliminării rășinii din organism și a efectelor sale secundare.

### BIBLIOGRAFIE

1. AGREN, A., ELOFSON, R., MERESAAR, V. și NILSSON, S. O.: *Complex formation between macromolecules and drugs. III. Influence of ionic strength and pH*, Acta Pharm., Suec., 7 (1970) 105–112.
2. \* \* \* *American hospital formulary services*, American Society of hospital pharmacists, Washington, D.C. (1974).
3. ARIENS, E. I.: *Modulation of pharmacokinetics by molecular manipulation in Drug Design* (Ed., E. J. Ariens), vol. II, Academic Press, New York, London (1971) 2–117.
4. ARIENS, E. J.: *Drug levels in the target tissue and effect*, Clin. Pharmacol. Ther., 16 (1974) 155–175.
5. BICKEL, M. H.: *Binding of chlorpromazine and imipramine to red cells, albumin, lipoproteins and other blood components*, J. Pharm. Pharmacol., 27 (1975) 733–738.
6. BIRD, A. E. și NAYLER, J. H.C.: *Design of penicillins*, in *Drug Design* (Ed. E. J. Ariens), vol. II (1971) 277–315.
7. BONDESSON, G., HEDBOM, C., MAGNUSSON, O. și STJERNSTROM, N. E.: *Potential hypolipidemic agents XIII. Synthesis and plasma lowering properties of some acetals derived from pyridylmethanol or nicotinicaldehyde*, Acta Pharm. Suec., 13 (1976) 1–8.
8. CAMMARATA, A. și MARTIN, A. N.: *Physical properties and biological activity*, in *Medicinal Chemistry* (Ed. A. Burger), Wiley-Interscience, New York–London–Sydney–Toronto, I (1970) 118–163.
9. CHEN, T. și DANON, A.: *Binding of reserpine to plasma albumin and lipoproteins*, Biochemical Pharmacol., 28 (1979) 267–271.
10. DEKANSKI, I. și CHAPMAN, R. N.: *Testosterone phenylpropionat: biological trials with a new androgen*, Brit. J. Pharmacol., 8 (1953) 271–277.
11. DICZFALUSY, E.: *A new class of long-acting steroid hormone esters*, Acta endocrinol. 35 (1960) 59–68.
12. DICZFALUSY, E., FERNO, O., FEX, H. și HOGBERG, B.: *Long-acting p-alkoxyhydrocinnamic acid esters of steroid hormones*, Acta Chem. Scand., 17 (1963) 2536–2547.
13. ELSLAGER, E.F.: *Progres in malaria chemotherapy*, in *Progres in drug research* (Ed., E. Jucker), Birkhäuser Verlag, Basel, 13 (1969) 171–216.
14. ELSLAGER, E. F., CAPPS, D. B. și WORTH D.F.: *Repository drugs. VII. N-Alkylidene-4-4-sulfonyldianiline and N-(benzylidene- and 1-naphthyl-*



- thylene) *N*-methylen-4,4'-sulfonyldianilinepolymers with prolonged antimalarial and antileprotic action, *J. Med. Chem.*, 12 (1969) 597–599.
15. ELSLAGER, E. F., GAVRILIS, Z. B., PHILLIPS, A. H. și WORTH, D. F.: *Repository drugs. IV. 4'-4'''-Sulfonyl-bis-acetanilide (DADDS) and related sulfonylanilides with prolonged antimalarial and antileprotic action*, *J. Med. Chem.*, 12 (1969) 357–363.
  16. ELSLAGER, E. F., PHILLIPS, A. A. și WORTH, D. F.: *4',4'''-[p-Phenylene bis(methylideneimino-p-phenylenesulfonyl)]-bis-acetanilide (PSBA) and related 4',4'''-[bis(imino-p-phenylenesulfonyl)]-bis anilides, a novel class of long acting antimalarial and antileprotic agents*, *J. Med. Chem.*, 12 (1969) 363–367.
  17. ERCOLI, A., BRUNI, G., FALCONI, G., GARDI, R. și MELI, A.: *Biological activities of some steroid ethers: Methyltestosterone enol ethers*, *Endocrinology*, 67 (1960) 521–525.
  18. ERCOLI, A., FALCONI, G. și MELI, A.: *Sulla attività biologica degli eteri enolici del testosterone e del metiltestosterone*, *Boll. Soc. Ital. Biol. Ster.*, 36 (1960) 1613–1615.
  19. FALCONI, G., GALLETTI, F., CELASCO, G. și GARDI, R.: *Oral long-lasting estrogenic activity of estradiol-3-benzoat-17-cyclooctenylether*, *Steroids* 20 (1972) 627–638.
  20. FALCONI, G., GARDI, R., BRUNI, G. și ERCOLI, A.: *Studies on steroidal enol ethers: An attempt to dissociate progestational from contraceptive activity in oral gestagens*, *Endocrinology*, 69 (1961) 638–647.
  21. FISCHER, J. J. și JARDETZKY O.: *Nuclear magnetic relaxation study of intermolecular complexes. The mechanism of penicillin binding to serum albumin*, *J. Amer. Chem. Soc.*, 87 (1965) 3237–3244.
  22. FUJITA, T. și HANSCH, C.: *Analysis of the structure-activity relationship of the sulfonamide drugs using substituent constants*, *J. Med. Chem.*, 10 (1967) 991–1000.
  23. GALLETTI, F. și GARDI, R.: *Effect of two orally active estradiol derivatives on sulfobromophthaleni retention in rats*, *Pharmacol. Res. Commun.*, 6 (1974) 135–145.
  24. GARDI, R.: *Disteroidyl ethers as pro-drugs*, *Acta Pharm. Suec.*, 13 Suppl. (1976) 14.
  25. GAUT, Z. N.: *Binding of cyproheptadine-(N-methyl-<sup>14</sup>C) by human blood platelets: inhibition by phenothiazines and tricyclic antidepressants*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 185 (1973) 171–176.
  26. GERHARDS, V. E., GUTSCHE, H. și RIEMAN, J.: *Biodynamik von 1,2- $\alpha$ -diethylen-6-chlorpregna-4,6-dien-17 $\alpha$ -acetoxy-3,20-dion (Cyproteron-acetat) nach oraler Verabreichung beim Menschen*, *Arzneim.-Forsch.*, 23 (1973) 1550–1555.
  27. HANSCH, C.: *The use of substituent constants in drug modification*, *Farm. Ed. Sci.*, 23 (1968) 293–320.
  28. KIMBEL, K. H., WILLENBRINK, J. și JUNKMANN, K.: *Verteilung und Ausscheidung von 17- $\alpha$ -Hydroxyprogesteroncaproat an der Ratte*, *Acta Endocrinol.*, 28 (1958) 502–506.
  29. KLOTZ, I. M. și WALKER, F. M.: *The binding of some sulfonamides, by bovine serum albumin*, *J. Amer. Chem. Soc.*, 70 (1948) 943–946.
  30. KOROLKOVAS, A.: *Pro-drugs of some antimalarial and schistosomicidal agents*, *Acta Pharm. Suec.*, 13 Suppl. (1976) 13.
  31. KUPCHAU, S. M., CASH, A. T. și SWINTOSKY, J. V.: *Drug latentiation. Synthesis and preliminary evaluation of testosterone derivatives*, *J. Pharm. Sci.*, 54 (1965) 514–524.



32. MELI, A.: *Route of administration as a factor influencing the biological activity of certain androgens and their corresponding 3-cyclopentylenol ethers*, *Endocrinology*, 72 (1963) 715–719.
33. MELI, A., WOLF, A. și HONRATH, W. L.: *The mechanism by which 3-etherification with cyclopentyl alcohol enhances the oral activity of ethynylestradiol*, *Steroids*, 2 (1963) 417–424.
34. MOROZOWICH, W., CHO, M. J. și KIEZDY, P. J.: *Application of physical organic principles to prodrugs design*, in *Design of biopharmaceutical properties through prodrugs and analogs*, (Ed., E. B. Roche), APhA, Washington (1977) 344–392.
35. NEMETHY, G.: *Hydrophobic interactions*, *Angew. Chem.*, 79 (1967) 260–271.
36. NEMETHY, G., SCHERAGA, H. A.: *The structure of water and hydrophobic bonding in proteins. III. The thermodynamic properties of hydrophobic bonds in proteins*, *J. Phys. Chem.*, 66 (1962) 1773–1789.
37. NOTARI, R.: *Alteration of pharmacokinetics through structural modification*, in *Design of biopharmaceutical properties through prodrugs and analogs* (Ed., E. Roche), APhA, Washington (1977) 68–98.
38. PFEIFFER, S. și BORCHERT, H.: *Einführung in Pharmakokinetik und Biotransformation*, *Pharmazie*, 33 (1978) 128–174.
39. RAPALA, R. T., KRAAY, R. J. și GERZON, K.: *The adamantyl group in medicinal agents. II. Anabolic steroid 17- $\beta$ -adamantoates*, *J. Med. Chem.*, 8 (1965) 580–583.
40. ROLINSON, G. N. și SUTHERLAND, R.: *The binding of antibiotics to serum proteins*, *Brit. J. Pharmacol.*, 25 (1965) 638–650.
41. RUDMAN, D., HOLLINS, B., BIXLER, T. J. și MOSTELLER, R. C.: *Transport of drugs, hormones and fatty acids in lipemic serum*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 180 (1972) 797–810.
42. SCHOLTAN, W.: *Die Bindung der Antibiotika an die Eiweisskörper des Serums*, *Arzneim.-Forsch.*, 13 (1963) 347–360.
43. SCHOLTAN, W.: *Die Bindung der Sulfonamide an Eiweisskörper*, 3. Mitt. 1. Teil, *Arzneim.-Forsch.*, 14 (1964) 348–356.
44. SCHOLTAN, W.: *Die Bindung der Sulfonamide an Eiweisskörper*, 3. Mitt. *Abhängigkeit der Eiweissbindung von pH der Lösung von der Konstitution der Sulfonamide und von der Art des Eiweisskörpers*, *Arzneim.-Forsch.*, 14 (1964) 469–473.
45. SCHOLTAN, W.: *Die hydrophobe Bindung der Pharmaka an Humanalbumin und Ribonucleinsäure*, *Arzneim.-Forsch.*, 18 (1968) 505–517.
46. SCHOLTAN, W.: *Bestimmungsmethoden und Gesetzmässigkeiten der Serumproteinbindung von Arzneimitteln*, *Arzneim.-Forsch.*, 28 (1978) 1037–1047.
47. SCHOLTAN, W., SCHLOSSMANN, K. și ROSENKRANZ, H.: *Die Bindung von Steroidhormonen und von Steroidguanylhydrazonen an Serumalbumin*, *Arzneim.-Forsch.*, 18 (1968) 767–780.
48. SIMIONESCU, C. și GORDUZA, V.: *Polimeri biocompatibili și biologici activi*, Ed. Academiei Republicii Socialiste România (1980).
49. SINKULA, A. A.: *Perspective on prodrugs and analogs in drug design*, *Design of biopharmaceutical properties through prodrugs and analogs* (Ed., E. B. Roche), in APhA, Washington (1977) 1–18.
50. SINKULA, A. A. și YALKOWSKY, S. H.: *Rationale for design of biologically reversible drug derivatives: Prodrugs*, *J. Pharm. Sci.*, 64 (1975) 181–210.
51. STELLA, V.: *Pro-drugs: An overview and definition*, ACS Symposium Series (1974) 1–116.
52. STROESCU, V.: *Farmacologie clinică*, Ed. medicală, București (1977)



53. STRULLER, T.: *Progress in sulfonamide research*, in *Progress in drug research* (Ed., E. Jucker), 12 (1968) 389—457.
54. SWANEY, J. B. și KLOTZ, I. M.: *Amino acid sequence adjoining the lone tryptophan of human serum albumin. A binding site of the protein*, Biochemistry, 9 (1970), 2570—2574.
55. WEISENBERGER, H. și KÖNIG, E.: *Speciesunterschiede bei der Spaltung von dexamethason-21-isonicotinat durch serumesterasen*, Klin. Wochenschr., 50 (1972) 665—666.
56. WEST, K. M. și JOHNSON P. C.: *The comparative pharmacology of tolbutamide, chlorpropamide and metahexamide in man*, Metabolism, 8 (1959) 596—605.
57. WORTH, D. F., ELSLAGER, E. F. și PHILLIPS, A. A.: *4'-[(N-Aralhylidene-, and naphthylidene)sulfanilyl]anilides, 4'-[(N-dimethylaminomethylene)sulfanilyl] anilides and related sulfanilyl anilides with prolonged antimalarial and antileprotic action*, J. Med. Chem., 12 (1969) 591—596.

Redactor: FELICIA TEODOR  
Tehnoredactor: L. HLAVATHY

Apărut: 1983. Bun de tipar: 25. 04 1983, Comanda nr. 2264  
Coli de tipar: 15. Hirtla: ofset 80 g/m<sup>2</sup>. Format: 16/54×84

Tiparul executat sub comanda nr. 509/1983  
la Întreprinderea Poligrafică Cluj, Municipiul Cluj-Napoca  
B-dul Lenin nr. 146  
Republica Socialistă România





Lei 18,50

